

Aus dem Institut für Pathologie der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Stellvertretender geschäftsführender Direktor:
Professor Dr. med. Ulrich Gross

**Morphometrische Untersuchungen
an polyzystischen Ovarien
androgenisierter Frauen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Susanne Hutzler
aus München

1984



Aus dem Institut für Pathologie der Freien Universität Berlin

im Klinikum Steglitz

Stellvertretender geschäftsführender Direktor:

Professor Dr. med. Ulrich Gross

Morphometrische Untersuchungen an polyzystischen Ovarien

androgenisierter Frauen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Susanne Hutzler

aus München

Referent: Professor Dr. med. U. Gross

Korreferent: Professor Dr. med. G. Kindermann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. Oktober 1984

meinem Vater gewidmet

Inhaltsverzeichnis -----

	Seite
1. Literaturüberblick	6
1.1. Polyzystische Ovarien	6
1.2. Stromaluteinzellen	13
2. Aktuelles pathophysiologisches Konzept des "PCO"-Syndroms	20
3. Epidemiologie	25
4. Material und Methode	26
4.1. Material	26
4.2. Methode	29
4.2.1. Makroskopisch-anatomische Untersuchung	29
4.2.2. Lichtmikroskopische Untersuchung	29
4.2.3. Quantitative lichtmikroskopische Untersuchung	30
4.2.3.1. Definition der ovariellen Strukturen	30
4.2.3.2. Anfertigung der Paraffinschnitte für die quantitativen Untersuchungen	31
4.2.3.3. Präparation der Objektträger für die quantitative Auswertung	32
4.2.3.4. Planimetrische Erfassung	32
4.2.3.5. Zählung der Zellen der Granulosa und der Theca interna	33
4.2.3.6. Standardisierung der Meßdaten	34
4.2.3.7. Gegenüberstellung klinisch-endokrinologischer und morphologischer Daten	34
5. Ergebnisse	36
5.1. Klinische Daten	36

5.2.	Hormonanalyse	38
5.3.	Vergleich der verschiedenen Hormonwerte	39
5.4.	Pathologisch-anatomische Befunde	40
5.4.1.	Makroskopische Befunde	40
5.4.2.	Lichtmikroskopische Befunde	41
5.4.3.	Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen	46
5.4.3.1.	Seitenvergleich	46
5.4.3.2.	Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien, Dicke der Tunica albuginea	46
5.4.3.2.1.	Korrelation mit dem Lebensalter	47
5.4.3.2.2.	Korrelation mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik	48
5.4.3.2.3.	Korrelation mit der Dauer der klinischen Symptomatik	49
5.4.3.2.4.	Korrelation mit den Gonadotropinwerten (FSH, LH, LH/FSH, LH Δ 2)	49
5.4.3.2.5.	Korrelation mit dem T peripher	50
5.4.3.2.6.	Korrelation mit dem A peripher	51
5.4.3.2.7.	Korrelation mit dem E1 und E2 peripher	51
5.4.3.2.8.	Korrelation mit dem fT	51
5.4.3.2.9.	Korrelation mit dem GOP-T	52
5.4.3.2.10.	Korrelation mit dem GOP-A	52
5.4.3.2.11.	Korrelation mit der Herkunft der Androgene	52
5.4.3.3.	Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichte von Theca interna und Granulosa, Stromaluteinzellen	53
5.4.3.3.1.	Korrelation mit dem Lebensalter	55
5.4.3.3.2.	Korrelation mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik	55
5.4.3.3.3.	Korrelation mit der Dauer der klinischen Symptomatik	56

5.4.3.3.4.	Korrelation mit den Gonadotropinwerten (FSH, LH, LH/FSH, LH Δ 2)	56
5.4.3.3.5.	Korrelation mit dem T peripher	57
5.4.3.3.6.	Korrelation mit dem A peripher	57
5.4.3.3.7.	Korrelation mit E1 und E2 peripher	57
5.4.3.3.8.	Korrelation mit dem fT	58
5.4.3.3.9.	Korrelation mit dem GOP-T	58
5.4.3.3.10.	Korrelation mit dem GOP-A	58
5.4.3.3.11.	Korrelation mit GOP-Androgene	58
5.4.3.3.12.	Korrelation mit der Herkunft der Androgene	59
5.4.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse der quantitativen morphologischen Untersuchungen	59
6.	Diskussion	62
6.1.	Makroskopische Befunde	62
6.2.	Lichtmikroskopische Befunde	63
6.2.1.	Ovarialbefunde androgenisierter Frauen mit "PCO"	63
6.2.2.	Ovarialbefunde androgenisierter Frauen mit "PCO" und SLZ	75
6.2.3.	Ovarialbefunde einer nicht androgenisierten Frau mit langjähriger steroidaler oraler Kontrazeption	78
7.	Zusammenfassung	80
8.	Verzeichnis der Abkürzungen	83
9.	Abbildungen	85
10.	Tabellen	94
11.	Literaturverzeichnis	130

1. Literaturüberblick

1.1. Polyzystische Ovarien (PCO)

Erstmals wurde die heute als "PCO" bezeichnete Ovarveränderung Mitte des 19. Jahrhunderts beschrieben (CHEREAU, 1844, zit. nach GREENBLATT und MAHESH, 1976; KLOB, 1864). HEGAR (zit. nach BULIUS, 1889) prägte den Begriff "kleinzystische Degeneration", der auch in die angloamerikanische (FINDLEY, 1904) und französische (FORGUE und MASSABUAU, 1910) Literatur Eingang fand.

Als Ursache der Veränderung wurde zunächst eine Entzündung diskutiert (BULIUS, 1889; PFANNENSTIEL, 1898; MEYER, 1913; SCHRÖDER, 1930). VIRCHOW (zit. nach VON KAHLDEN, 1902) sprach im Zusammenhang mit "PCO" von einem entzündlichen Follikelkatarrh. Aufgrund von histologischen Untersuchungen an 25 Ovarien mit kleinzystischer Degeneration stellte VON KAHLDEN (1902) die postulierte entzündliche Ätiologie in Frage; zur formalen Pathogenese vertrat er die bis heute gültige These, daß vermehrt und gleichzeitig Follikel bis zu einer mittleren Größe heranwachsen und dann vorzeitig zugrunde gehen. Zu einer weiteren Ursachenklärung sah er sich mangels ausreichender klinischer Daten außerstande. Die von BULIUS (1889) beobachtete Fibrose des Cortex und die Verbreiterung der Theca interna konnte VON KAHLDEN (1902) an seinem Material nicht nachvollziehen.

NAGEL (1887) beschrieb Ovarialveränderungen, die "PCO" entsprachen, bezweifelte aber deren pathologische Natur und bezeichnete sie als physiologische Normvariante.

BARTEL und HERMAN (1911) beschrieben die Vergrößerung der Ovarien mit

kleinzystischer Degeneration, deren glatte Oberfläche, das häufige Fehlen von Corpora lutea und das Auftreten von bis zu haselnußgroßen antralen Follikeln. Eine konstitutionelle Anomalie wurde als ursächlich diskutiert.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen konnten durch Hypophysentransplantate Ovarvergrößerungen mit multiplen Follikelzysten erzeugt werden (u.a. ZONDEK und ASCHHEIM, 1927; SMITH und ENGLE, 1927). KRAUS (1933) untersuchte daraufhin 40 Sektionsfälle von Frauen mit tumorös bedingter intrakranieller Drucksteigerung und fand insbesondere bei den jüngeren Frauen "PCO". Er schloß auf eine durch verstärkte hypophysäre Hormoninkretion induzierte Störung der Ovarialfunktion. Das häufige Fehlen von Gelbkörpern schrieb er einer verstärkten Bildung des Follikelwachstumshormons bei vermindeter Bildung des Luteinisierungshormons oder einer differenten Empfindlichkeit gegenüber beiden Hormonen zu. Die von KRAUS beschriebenen Ovarien waren maximal 50 x 35 x 24 mm groß, die atretisierenden antralen Follikel bis haselnußgroß. Eine verbreiterte Theca interna mit reichlich Lipidtröpfchen in den Zellen wurde zwar beschrieben, der Autor interpretierte diese Veränderung aber nicht als Folge einer Stimulation durch luteinisierendes Hormon.

STIEVE (1930) untersuchte Ovarien junger Frauen zwischen 15 und 19 Jahren und fand zahlreiche antrale Follikel, häufig mit den Zeichen der Atresie und breiter Theca interna, jedoch keine Fibrose des Cortex. Die Ovarien waren zwischen 30 und 45 mm lang, zwischen 17 und 23 mm hoch und zwischen 14 und 19 mm dick. Bei den Frauen fand sich keine endokrine Störung, sodaß der Autor diese Ovarveränderungen in der peripuberalen Phase mit einer besonders starken, aber physiologischen endokrinen Organaktivität erklärte. Den Begriff "kleinzystische Degeneration" ließ STIEVE (1930) nur für solche Ovarien gelten, in denen sich eine große Zahl antraler Follikel ohne Zeichen der Atresie der Granulosazellschicht findet, eine Eizelle fehlt oder sich in Degeneration befindet.

STEIN und LEVENTHAL (1935) beschrieben als erste "PCO" als pathologisch-anatomischen Bestandteil eines klinischen Syndroms. Anhand von 7 Fällen charakterisierten die Autoren das später nach ihnen benannte Syndrom: Amenorrhoe (meist sekundär) oder Oligomenorrhoe, Androgenisierung (in 4 Fällen) und bilaterale "polyzystische" Ovarien. Die zahlreichen antralen Follikel in der Rindenschicht verursachen nach Ansicht der Autoren eine mechanisch bedingte Anovulation, die bei 5 Frauen zu Sterilität führte. Bei 2 Frauen bestanden Zeichen der Virilisierung. Die Ovarien waren um das zwei- bis vierfache vergrößert, die Tunica albuginea (T.alb.) wurde als grau-weiß und verdickt beschrieben. Der ovarielle Cortex wurde als "hypertrophiert" bezeichnet. Die zahlreichen antralen Follikel, zwischen 20 und 100 pro Ovar, hatten einen Durchmesser zwischen 1 und 15 mm. Frische oder degenerierende Gelbkörper wurden in 4 Fällen gefunden. In zahlreichen Follikeln war keine Granulosa zu erkennen. Die Theca interna wurde in einem Fall als hypertrophiert bezeichnet, Stromaluteinzellen (SLZ) wurden nicht beschrieben.

Die These von der mechanischen Ursache der Anovulation wird nach Meinung der Autoren dadurch gestützt, daß nach Keilexzision eine Normalisierung der Menses einsetzte und Schwangerschaften eintraten.

Bis zur Gegenwart konnte die Ätiologie des "STEIN-LEVENTHAL-Syndroms" nicht hinreichend geklärt werden:

Schon aus den Kasuistiken der Publikation von STEIN und LEVENTHAL (1935) wird die Inkonstanz der einzelnen klinischen Symptome und die Variabilität der morphologischen Ovarialbefunde deutlich. Nachfolgende Untersucher forderten deshalb weitere endokrinologische definitorische Parameter, z. B. normale 17-Keto-Steroid-Ausscheidung im Urin (EVANS und RILEY, 1960). NETTER et al. (1958) bezeichneten

das Syndrom als eine schlecht faßlich Entität, deren Grenzen ähnlich unscharf zu ziehen seien wie die der Sahara oder des Sudan. Kritische Stellungnahmen beziehen sich entweder auf klinische Befunde (ROBERTS UND HAINES, 1960) oder auf die pathologisch-anatomischen Ovarbefunde, die aber auch bei adrenaler Hyperandrogenämie oder beim Cushing-Syndrom beobachtet werden konnten und deshalb als unspezifisch gewertet wurden (GOLDZIEHER und GREEN, 1962; IANNACCONE et al., 1959).

Die Erkenntnis, daß "PCO" Begleiterscheinungen ätiologisch uneinheitlicher Endokrinopathien sein können (CUSHING-Syndrom, kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie, Hyper- und Hypothyreose, Androgene produzierende Tumoren des Ovars und der Nebennierenrinde, Hyperprolaktinämie mit und ohne Hypophysentumor), zum Teil in Kombination mit einzelnen oder sämtlichen klinischen Symptomen des STEIN-LEVENTHAL-Syndroms, führte zu semantischen Problemen, so daß die Begriffe STEIN-LEVENTHAL-Syndrom und "PCO"-Syndrom zum Teil als Synonym, zum Teil als Begriffe mit differenter Bedeutung benutzt werden. Heute hat sich in der angloamerikanischen Literatur der Begriff "PCO-Syndrom" weitgehend durchgesetzt, welcher als Synonym für das STEIN-LEVENTHAL-Syndrom verwendet wird. Davon werden die "PCO-like-Syndrome" abgegrenzt, welche bei den oben erwähnten Erkrankungen auftreten können.

GOLDZIEHER und AXELROD (1963) kamen nach der Auswertung von 1097 bis zu diesem Zeitpunkt veröffentlichten Fällen zu dem Ergebnis, daß unspezifische Symptome wie Sterilität und Hirsutismus in mehr als der Hälfte der Fälle vorhanden waren, regelmäßige Menses sowie funktionelle Blutungen fast so häufig beschrieben wurden wie Amenorrhoe und in 20% der Fälle Gelbkörper gefunden wurden, eine Tatsache, die im krassen Widerspruch zur postulierten Anovulation steht. Für die Autoren erklärte sich die Heterogenität der Befunde nicht durch die unterschiedliche Krankheitsdauer, wie dies von anderen Autoren vermutet wurde.

Nur in wenigen Arbeiten wurde versucht, klinische und endokrinologische Parameter mit quantitativen oder zumindest semiquantitativen morphologischen Daten von Ovarien bei STEIN-LEVENTHAL-Syndrom zu korrelieren.

PLATE (1958) versuchte, Keilexzisate von STEIN-LEVENTHAL-Ovarien durch semiquantitative morphologische Untersuchungen mit Kontroll ovarien zu vergleichen, ohne jedoch das Vorhandensein ovulatorischer Zyklen bei den Kontrollfällen zu überprüfen. In "PCO" wurde eine follikuläre Hyperthekose gehäuft gefunden. Die therapeutischen Erfolge durchgeführter Keilexzisionen (Erzielen ovulatorischer Zyklen) zeigten jedoch keine Korrelation zur Stärke der follikulären Hyperthekose.

STANGE (1957) fand bei quantitativer Auswertung von Keilexzisaten und Ovarien in 32 Fällen mit primärer Amenorrhoe, sekundärer Amenorrhoe, Oligomenorrhoe und mit Dauerblutung kombinierter Oligomenorrhoe keine signifikanten Unterschiede der Fibrose der T.alb. zwischen den verschiedenen Fallgruppen. Er stellte aber eine besonders starke follikuläre Hyperthekose bei den Fällen mit Virilisierung fest, während Fälle mit leichten Mensesstörungen nur eine geringe derartige Ovarialveränderung aufwiesen. Quantitative Untersuchungen über die Stärke der follikulären Hyperthekose und die Zahl von Follikeln und Follikelresiduen führte STANGE allerdings nicht durch.

Auch andere zum Teil quantitative Untersuchungen an "PCO" und an Ovarien von Frauen mit ovulatorischem Zyklus ergaben teilweise große Unterschiede in der Zahl der Follikel-"Zysten", der Stärke der Theca interna, der Zahl der Follikel in Atresie und der von Follikelresiduen - Befunde, die die Variabilität der morphologischen Daten offenbarten und keine befriedigende Korrelation mit klinischen und endokrinologischen Daten zuließen (GREEN und GOLDZIEHER, 1965).

So untersuchten GOLDZIEHER und GREEN (1962) 39 Fälle von "PCO". Sie maßen an 2 bis 3 Schnittpräparaten die Breite der T.alb., bestimmten die Stärke der Luteinisierung der Theca interna semiquantitativ und ermittelten die Zahl verschiedener Follikeltypen. Wegen der großen Variabilität der Ovarbefunde, insbesondere der erheblich unterschiedlichen Theca interna-Luteinisierung und der Seitendifferenzen verzichteten die Autoren auf eine Korrelation mit klinischen und endokrinologischen Daten; lediglich ein Zusammenhang zwischen Stärke der T.alb. und dem Fehlen bzw. Auftreten von Maskulinisierungszeichen wurde diskutiert.

Von insgesamt 31 von KIM et al. (1979) untersuchten Fällen mit STEIN-LEVENTHAL-Syndrom waren in 9 Fällen Ovarialbefunde erhebbar, 4 Ovarien bezeichneten die Autoren als "PCO". Eine genauere morphologische Charakterisierung der 5 als normal bezeichneten Ovarien legten die Autoren nicht vor, folgerten aber, daß eine ovarielle Hyperandrogenämie in milder Form möglicherweise mit normalen Ovarbefunden vereinbar sei.

BERGER et al. (1975) unterteilten aufgrund makroskopischer und mikroskopischer Ovarbefunde Patientinnen mit langdauernder Anovulation bzw. Oligoovulation in zwei verschiedene Gruppen. Zur Unterscheidung der beiden "PCO"-Typen wurden keine quantitativen Untersuchungen durchgeführt, die beiden Ovarialtypen unterscheiden sich hauptsächlich durch ihre Größe (Typ I großes, Typ II kleines Ovar). Außer den stärker erhöhten und fluktuierenden LH-Werten bei Typ I zeigen beide Typen keine signifikanten Unterschiede der klinischen und endokrinologischen Befunde. Die Autoren vermuteten bei Ovarien des Typs II eine heterogene Ätiologie, während Typ I den typischen Ovarialbefund bei STEIN-LEVENTHAL-Syndrom repräsentiere.

Bis jetzt liegen Ergebnisse quantitativer Untersuchungen an "PCO" mit Erfassung aller für das STEIN-LEVENTHAL-Syndrom als charakteristisch oder bedeutsam diskutierten Strukturen nicht vor. Dementsprechend ist eine Korrelation morphologischer Daten mit klinischen und endokrinologischen Parametern auf der Basis quantitativer Messungen nicht versucht worden.

Lediglich HUGHESDON (1982) erfaßte an 17 Fällen von STEIN-LEVENTHAL-Syndrom und 18 Kontrollfällen die Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien, führte jedoch keine planimetrischen Untersuchungen durch und verzichtete auf die Ermittlung von Zellzahlen, auch verfügte er über keine speziellen endokrinologischen Daten.

Die früher häufig geübte Praxis der Keilexzision als Therapie beim STEIN-LEVENTHAL-Syndrom ist in neuerer Zeit einer primär medikamentösen Therapie gewichen, wodurch die Zahl verfügbarer Ovarien und Keilexzisate endokrinologisch sorgfältig untersuchter Fälle klein geworden ist. Auch erfassen nicht alle Exzisate repräsentative Anteile des Ovars, sodaß eine Beurteilung des Gesamtorgans an solchem Material von vornherein zweifelhaft erscheint.

Die für unsere eigenen Untersuchungen verwendeten Keilexzisate und Ovarien stammen von 11 Fällen aus den Jahren 1977 bis 1982.

1.2. Stromaluteinzellen (SLZ)

Im ovariellen Stroma gelegene polygonale Zellen mit eosinophil gekörntem reichhaltigen Zytoplasma und runden überwiegend euchromatischen Zellkernen sowie einem unterschiedlichen Gehalt an Lipidtröpfchen wurden wahrscheinlich erstmals 1865 von HIS in Ovarien von Katzen als lipidbeladene epitheloide Zellen beschrieben (WOLL et al., 1948). Sie wurden weiterhin als interstitielle Zellen (TOURNEAUX, 1879), als interstitielle Drüse (BOUIN, 1902), als Pubertätsdrüse (LIPSCHÜTZ, 1919), als stromale Thekazellen (FIENBERG und COHEN, 1966) oder als Stromaluteinzellen (MORRIS und SCULLY, 1958) bezeichnet. WALLART (1907) beschrieb SLZ in menschlichen Eierstöcken und die höchste Zahl solcher Zellen bei Mädchen in der Pubertät.

SCHRÖDER (1930) sah in den epitheloiden Zellen des Ovarialstromas luteinisierte Thekazellen atretischer antraler Follikel, deren Vorkommen im menschlichen Ovar auf die unmittelbare Follikelumgebung beschränkt bleibt, und lehnte deshalb den Begriff der interstitiellen Drüse sowie den der Pubertätsdrüse ab. Zwar beschrieb er auch frei im Stroma gelegene epitheloide Luteinzellen, allerdings von geringer Zahl und ohne ihnen besondere endokrine Bedeutung beizumessen. Nach SCHRÖDER (1930) besteht ein Zusammenhang zwischen der Zahl der SLZ und der Frequenz der antralen Follikelatresie.

In Ovarien vieler Tierspezies (Insektivoren, Rodentia, Carnivoren) sind SLZ in großer Zahl vorhanden, beim Kaninchen durchsetzen sie nahezu das gesamte Ovar (CLAESSON und HILLARP, 1947). Sie werden in verschiedenen tierischen Ovarien teils von epithelialen Marksträngen oder von Granulosazellen ("primäre interstitielle Zellen") (DAWSON und MC GABE, 1951; DEANESLY, 1970; MORI und MATSUMOTO, 1970), teils von Thekazellen ("sekundäre interstitielle Zellen") (MORI und MATSUMOTO, 1973) oder direkt aus dem ovariellen Stroma (MOSSMANN

und DUKE, 1973) abgeleitet. Oft schwankt die Zahl der SLZ in Abhängigkeit vom Stadium des reproduktiven Zyklus (MOSSMANN et al., 1964).

Mit zunehmendem Lebensalter ist in Tierspezies mit einer hohen Zahl von SLZ eine Vermehrung dieser Zellen nicht zu beobachten (HARRISON und WEIR, 1977). Deshalb ist anzunehmen, daß die Zellen entweder degenerieren oder sich wieder zu spindeligen Stromazellen umwandeln (BRAMBELL, 1956).

In SLZ der Maus (DEANE und FAWCETT, 1952) und des Menschen (SPINAS et al., 1981) konnte ein bräunliches Lipopigment nachgewiesen werden. Die Lipidtropfen enthalten Phospholipide und Triglyzeride, ferner Cholesterin und Cholesterinester in unterschiedlichen Mengen (GURAYA, 1973). Enzymhistochemische Untersuchungen an SLZ ergaben eine unterschiedliche Delta-5-3-Beta-Hydroxysteroiddehydrogenase-Aktivität (MOTTA et al., 1970), auch wurde Beta-Hydroxybuttersäuredehydrogenase nachgewiesen (POLIAK et al., 1968), die auch in den interstitiellen Zellen des Hodens zu finden ist. Aminopeptidase, die von den Autoren als essentiell für östrogenproduzierende Zellen angesehen wird, ließ sich in SLZ nicht nachweisen, dagegen aber in den spindeligen Zellen hyperplastischen Ovarialstromas.

SCULLY und COHEN (1964) stellten in prä- und postmenopausalen menschlichen Ovarien an oxydativen Enzymen reiche Zellen fest, die teils spindeligen oder mehr rundlichen Stromazellen, teils typischen SLZ entsprachen. Die Autoren vermuteten in den mehr spindeligen enzymatisch aktiven Stromazellen (EASC) Vorstufen der SLZ. Am häufigsten wurden beide Zelltypen in Ovarien postmenopausaler Frauen gefunden. Die Frauen wiesen keine Zeichen einer gestörten Steroidbiosynthese und -metabolisierung auf. Nur in 3 Fällen mit einer exzessiven Zahl von SLZ fanden die Autoren eine solche Störung. Die an "unauffälligen" Ovarien von 66 Frauen durchgeführten histochemischen Untersuchungen erfolgten ohne Quantifizierung der SLZ.

Die Fähigkeit der SLZ zur Bildung von Steroidhormonen scheint aufgrund ihrer charakteristischen Ultrastruktur (LAFFARGE et al., 1968; MERKER und DIAZ-ENCINAS, 1969; MOTTA und TAKEVA, 1969) erwiesen.

Bei Überlegungen über die aktuelle endokrine Bedeutung der SLZ erscheint es indessen notwendig, zwischen verschiedenen Formen dieser Zellen zu differenzieren. Möglicherweise weisen die SLZ mit kleineren pyknotischen Zellkernen und vermehrtem Lipoidgehalt, vergleichbar den Zellen eines degenerierenden Gelbkörpers, keine oder nur eine sehr eingeschränkte endokrine Aktivität auf. Dieser unterschiedliche Aspekt der SLZ findet in der Literatur häufig keine Beachtung.

Im menschlichen Ovar sind SLZ erstmals in der späten Fetalphase nachweisbar (MOSSMAN und DUKE, 1973). In größerer Zahl wurden sie ferner während der späten Schwangerschaft und in der Postmenopause beobachtet (MOSSMAN und DUKE, 1973; SCULLY, 1979). Während der Geschlechtsreife und außerhalb der Schwangerschaft sind sie dagegen im normalen Ovar nicht oder nur spärlich nachweisbar (SCULLY, 1979; HUGHESDON, 1982).

SLZ sind meist beidseitig (SCULLY, 1979) und ohne große Seitendifferenzen (MESTWERDT et al., 1973) zu finden. Es sind jedoch auch Fälle von einseitiger stromaler Hyperthekose beschrieben worden (REMOUCHAMPS und GHIJSBRECHT, 1954). In der Regel sind die Ovarien mit stromaler Hyperthekose vergrößert, da die Veränderung meist mit einer Hyperplasie des ovariellen Stromas einhergeht (SCULLY, 1979). Es sind aber auch Fälle von stromaler Hyperthekose bei Frauen in der Prämenopause beschrieben worden, bei denen die Ovarien als normal groß bezeichnet wurden (ABRAHAM und BUSTER, 1976).

Bei geschlechtsreifen Frauen finden sich SLZ meist in Fällen mit "PCO", sie werden aber auch bei jüngeren Frauen mit Zeichen der Androgenisierung ohne Vermehrung der Zahl der antralen Follikel beobachtet (NAGAMANI et al., 1981). GEIST und GAINES (1942) beschrieben als erste eine stromale Hyperthekose in "PCO" mit klinischen Zeichen von Virilisierung. STEIN und LEVENTHAL (1935) erwähnten in ihrer Erstbeschreibung des nach ihnen benannten Syndroms keine stromale Veränderung wie z.B. SLZ.

Die Bedeutung des ovariellen Stromas und speziell der SLZ für die Steroidbildung ist bis heute umstritten. Im Postmenopausenovar soll eine große Zahl von SLZ für eine verstärkte Produktion von Östrogenen bzw. deren Vorstufen verantwortlich sein; das Endometrium weist in diesen Fällen eine verstärkte Proliferation auf (BRANDAU und MESTWERDT, 1973). Die präoperativ erhöhten Östrogenwerte fielen nach bilateraler Oophorektomie (MESTWERDT et al., 1972). Untersuchungen von BRANDAU et al. (1974) an 94 Postmenopausenovarien ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zahl der aktiven Stromazellen des Ovars einerseits und der Höhe des Östrogenspiegels im Plasma und der proliferativen Aktivität des Endometriums andererseits. Dagegen fanden PLATE et al. (1967) keine Abhängigkeit zwischen der Zahl der SLZ in Ovarien von 22 postmenopausalen Frauen und dem Steroidprofil im peripheren Blut.

Bei postmenopausalen Frauen mit lediglich geringer Zahl von SLZ im Ovar fand sich fast immer ein atrophisches Endometrium (BRANDAU und MESTWERDT, 1973). Wahrscheinlich ist eine erheblich größere Zahl von SLZ für eine klinisch relevante Störung erforderlich.

Bei prämenopausalen Frauen mit einer stromalen Hyperthekose finden sich meist endokrine Störungen, jedoch nicht in allen Fällen

(BOSS et al., 1965). Solche Patientinnen sind häufig adipös, leiden an Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie (SCULLY, 1979). Familiär gehäuftes Auftreten von stromaler Hyperthekose als auch von "PCO" ist beschrieben worden (SCULLY, 1958; GIVENS et al., 1971; JUDD et al., 1973; ALTMAN et al., 1978). Die Kombination von "PCO" mit stromaler Hyperthekose weist klinisch meist eine stärkere Androgenisierung auf, als ausschließlich "polyzystische" Ovarien (MORRIS und SCULLY, 1958; GREENBLATT und MAHESH, 1976).

HUGHESDON (1982) vermutet wegen des gehäuften Auftretens von SLZ in Postmenopausenovarien in Verbindung mit einer verstärkten Gonadotropin- besonders LH-sekretion diesen Zusammenhang auch für die stromale Hyperthekose in der Prämenopause.

In der Literatur sind allerdings wiederholt Fälle mit normalen (CASTLEMAN, 1972; JUDD et al., 1973, GIVENS, 1976; NAGAMANI et al., 1981) oder nur gering erhöhten LH-Spiegeln (KARAM und HAJJ, 1979) beschrieben worden. In der Mehrzahl der Fälle findet sich jedoch ein normales FSH und ein erhöhtes LH (GIVENS et al., 1971; WENTZ et al., 1976).

Die starken Fluktuationen der LH-Werte erklären möglicherweise die differierenden Meßergebnisse (YEN et al., 1970). So wurde eine verstärkte LH-Ausschüttung nach LH-releasing-hormon (LH-RH)-Stimulation bei normalen basalen LH-Spiegeln ebenso wie bei "PCO" beschrieben (DUIGNAN et al., 1976).

Die Testosteron (T)-Werte im peripheren Blut sind bei "PCO", kombiniert mit stromaler Hyperthekose in vielen Fällen höher als bei ausschließlich "polyzystischen" Ovarien (BARDIN et al., 1967; NAGAMANI et al., 1981). Die stromale Hyperthekose kann jedoch auch mit nur gering erhöhten (GIVENS et al., 1971) oder normalen T-Werten (FARBER et al., 1974; SCULLY et al., 1976) einhergehen. Unter-

suchungen von FARBER et al. (1974) ergaben in einem Drittel der Fälle normale T-Werte im peripheren Blut, was eventuell auf eine Androgen-induzierte verstärkte Clearance-Rate zurückzuführen ist.

Als Ursache einer Hyperandrogenämie wurde in Fällen von stromaler Hyperthekose das Ovar als alleinige Quelle der verstärkten Androgenproduktion angesehen (AIMAN et al., 1978), eine adrenale Mitbeteiligung fehlt nach Ansicht dieser Autoren. In einer anderen Untersuchung (CASTLEMAN, 1972) wurde aus der Dexamethason-induzierten Suppression der T-Werte im peripheren Blut auf eine adrenale Mitbeteiligung bei stromaler Hyperthekose geschlossen.

Hinweise für die steroidbildende Potenz von normalem ovariellen Stroma ergaben in-vitro-Untersuchungen von RICE und SAVARD (1966), welche zeigten, daß Stromazellen T, Androstendion (A), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und geringe Mengen von Östron (E1) und 17-Beta-Östradiol (E2) produzieren. Auch WILSON et al. (1979) fanden T, A und DHEA als Hauptsekretionsprodukte dieser Zellen.

HAMMERSTEIN et al. (1964) bestätigten durch Untersuchungen an Gewebsschnitten die Bildung von T im ovariellen Stroma. SAVARD (1969) konnte zeigen, daß T nicht oder nur in ganz geringen Mengen von Follikeln und Gelbkörpern produziert wird.

Vergleichende Steroidmessungen in Ovarvenen- und peripherem Blut zeigten deutliche Gradienten von T und A (MIKHAIL, 1967; LLOYD et al., 1971; OSBORN und YANNONE, 1971), sodaß an der Fähigkeit des Ovars, Androgene nicht nur zu synthetisieren, sondern auch zu sezernieren, nicht gezweifelt werden kann. Welche Zellen des ovariellen Stromas dies leisten, ist noch ungeklärt, aber es ergeben sich - wie oben ausgeführt - Hinweise auf die dominierende Rolle der SLZ.

Für die Erklärung der widersprüchlichen bzw. fehlenden Zusammenhänge von stromaler Hyperthekose und klinischen und endokrinologischen Daten lassen sich folgende Punkte ausführen:

1. Quantifizierbare Angaben über die Zahl der SLZ werden in der Literatur häufig nicht gemacht.
2. Die Verteilung der SLZ im Ovar muß nicht gleichmäßig sein, sodaß die Untersuchung kleinerer Proben unter Umständen nicht verwertbare Ergebnisse liefert.
3. SLZ zeigen einen unterschiedlichen licht- und elektronenmikroskopischen Aspekt, welcher möglicherweise endokrine Bedeutung besitzt, aber in der Literatur meist nicht beachtet wird.
4. Die Höhe der verschiedenen Hormone im Blut kann starken Schwankungen unterliegen (z.B. unterschiedliche Clearance-Raten) und muß kein repräsentatives Merkmal der endokrinen Aktivität der SLZ sein.
5. Die Wertigkeit der klinischen Symptomatik als Ausdruck einer endokrinen Störung ist im Vergleich zu einmalig gemessenen Hormonwerten von großer Bedeutung, dabei spielen jedoch das Ausmaß der peripheren Metabolisierung, die Empfindlichkeit der Endorgane und auch der Anteil der freien, nicht an SHBG gebundenen Androgene für die individuelle klinische Symptomatik eine oft nicht zu erfassende Rolle.

2. Aktuelles pathophysiologisches Konzept des "PCO"-Syndroms

Eine Darstellung des gegenwärtigen pathophysiologischen Konzepts des "PCO"-Syndroms soll der Schilderung der eigenen Befunde vorangestellt werden. Grundlage dieser Darstellung sind insbesondere die durch die Arbeitsgruppe um YEN (1980) erarbeiteten Hypothesen.

Der menstruelle Zyklus der Frau ist Folge eines dynamischen "steady state" zwischen zentralnervösen Zentren, Hypophyse, Ovarien und Uterus mit zeitabhängigen, sowohl langzeitigen (monatlichen) als auch kurzzeitigen episodischen Funktionswechseln. Die unangemessene Veränderung von Steuersignalen kann zur Störung des dynamisch-zyklischen Ablaufs führen, die mit Anovulation und Amenorrhoe einhergeht. Abnorme Mengen von Sexualhormonen können z.B. solche unangemessenen Signale darstellen.

Die Sexualsteroidoide sind im Plasma normalerweise an spezifische Globuline gebunden (sex hormone binding globulin (SHBG)), die wahrscheinlich bei der Bildung und Inkretion und bei der peripheren Konversion von Sexualsteroiden eine Pufferfunktion übernehmen. Die Konzentration von SHBG im Plasma wird erhöht durch Östrogene und Schilddrüsenhormon, gesenkt durch Gestagene, Androgene, Glucocorticoide und somatotropes Hormon (MOLTZ, 1981).

Verschiedene Störungen des reproduktiven Zyklus (Pubertas praecox, Pubertas tarda, Amenorrhoe u.a.) können durch eine abnorm starke periphere (extraglanduläre) Konversion von Androgenen zu Östrogenen verursacht werden (SIITERI und MAC DONALD, 1973). Eine solche azyklische Östrogenproduktion unterliegt nicht hypophysärer Kontrolle und kann zu einer azyklischen Gonadotropinausschüttung führen, sodaß trotz intakter hypophysär-ovarieller Achse eine chronische Anovulation erfolgt. Ein solcher unangemessener Feed-back-Mechanismus wird für das "PCO"-Syndrom von der Arbeitsgruppe um YEN postuliert.

Klinische Charakteristika des Syndroms sind nach YEN (1980):

1. Menarche-Alter etwa dem der Normalbevölkerung entsprechend
2. Anhalten der nach der Menarche auftretenden Zyklusanomalien (Amenorrhoe, Oligomenorrhoe), selten primäre Amenorrhoe
3. Einsetzen verstärkten Haarwachstums an männlichen Prädilektionsstellen vor der, bzw. um die Zeit der Menarche
4. Übergewicht vor der Menarche.

Der beim "PCO"-Syndrom häufig auftretende Hirsutismus ist Ausdruck einer meist mäßigen Hyperandrogenämie. Dabei sind oft alle Androgene und ihre Vorstufen im peripheren Blut erhöht (17-Beta-Hydroxysteroid: z.B. Dihydrotestosteron (DHT) und T und die weniger stark wirksamen 17-Ketosteroid: DHEA, Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DS) und A). Der Grad des Hirsutismus korreliert häufig nicht mit der Höhe der gemessenen Androgene. Da ferner "maskuliner" Haarwuchs durch schlecht kalkulierbare individuelle Faktoren, wie genetische oder rassische Merkmale beeinflusst ist, wird eine objektive Beurteilung schwierig. Dennoch ist eine kausale Beziehung zwischen Hirsutismus und Hyperandrogenämie wahrscheinlich, da letztere episodisch auftreten kann und aktuelle Werte wenig über die für den Androgenisierungsgrad entscheidende Langzeitstimulation aussagen.

Trotz normalem Gesamt-T im Plasma werden oft erhöhte Spiegel der freien Androgene (freies Testosteron (fT), DHEA und A) gemessen. Erniedrigte Konzentrationen von SHBG und eine entsprechend erhöhte Metabolisierungsrate wurde als Erklärung hierfür diskutiert.

Beim "PCO"-Syndrom werden meist normale Östrogenwerte, vergleichbar denen der Follikelphase des normalen menstruellen Zyklus, gefunden. Trotz der verminderten Östrogensekretion in "PCO" werden solche Werte durch die periphere Konversion von A zu E1 und von T zu E2 erreicht.

Die 17-Ketosteroide DHEA und DS werden überwiegend in der Nebennierenrinde (NNR) gebildet, deshalb wurden für das "PCO"-Syndrom normale 17-Ketosteroid-Werte im Urin gefordert.

Es zeigten sich jedoch in 20% von typischen "PCO"-Fällen erhöhte 17-Ketosteroid-Werte im Urin. Daraus wurde auf eine adrenale Beteiligung an der Androgenüberproduktion geschlossen. Im Gegensatz zu T,A und 17-Hydroxy-Progesteron (P), das in "PCO"-Fällen erheblich erhöht gefunden wurde, sind die Androgene DHEA und DS stark durch Dexamethason supprimierbar. Exaktere Aussagen über die Beteiligung der NNR an der Hyperandrogenämie beim "PCO"-Syndrom ergaben selektive Katheterisierungen von Organvenen (MOLTZ, 1981; SCHWARTZ et al., 1981), welche die adrenale Beteiligung in vielen Fällen belegten.

Durch Dauerstimulationstests mit ACTH ergaben sich Hinweise für eine NNR-Hyperplasie, möglicherweise durch einen relativen Defekt der 21- oder 11-Beta-Hydroxylase in der NNR bei "PCO"-Patientinnen (LACHELIN et al., 1979). Zusätzlich konnte aufgrund dieser Untersuchungen auf eine relative Defizienz der 3-Beta-Hydroxysteroiddehydrogenase- und der Delta-4-5-Isomeraseaktivität geschlossen werden. Die erhöhte adrenale Androgenproduktion könnte Konsequenz einer durch ovarielle Androgene ausgelösten Enzymhemmung mit verminderter adrenaler Cortisol synthese sein.

Beim "PCO"-Syndrom finden sich erhöhte und stärker fluktuierende LH-Spiegel und niedrige bis normale, relativ konstante FSH-Spiegel. Ein unangemessener Feed-back-Mechanismus, bedingt durch die abnorme Steroidsynthese aus Ovar, NNR oder beiden wird als Ursache angenommen: REBAR et al. (1976) konnten bei Frauen mit "PCO" eine Senkung der LH-Werte durch exogene Zufuhr von E2 erreichen, ferner ließ sich durch Antiöstrogene ein Anstieg des FSH und des LH provozieren.

Früher wurde ein primärer Defekt der hypothalamisch-hypophysären Steuerung als Ursache für "PCO" vermutet. Untersuchungen von BAIRD et al. (1977) zeigten jedoch, daß nicht nur der negative Feed-back-Mechanismus bei niedrigen Östrogen-Konzentrationen, sondern auch der hypothalamisch-hypophysäre Feed-back auf hohe Konzentrationen von Östradiol intakt ist. Auch können spontane E2-Anstiege im Plasma bei Patientinnen mit "PCO" einen Gonadotropinanstieg mit Ovulationsauslösung bewirken (YEN, 1980).

Eine erhöhte Sensitivität der Hypophyse für das hypothalamische LH-RH wird für die erhöhte pulsatile LH-Sekretion bei Frauen mit "PCO" verantwortlich gemacht (DUIGNAN et al., 1975; YEN et al., 1976). Diese erhöhte Sensitivität könnte u.a. durch die chronisch und azyklisch erhöhten Östrogene bedingt sein, da sowohl basale LH-Spiegel als auch die überschießende LH-Sekretion nach LH-RH-Doppelstimulation (LH- Δ 2) mit den Östrogenspiegeln im Plasma positiv korrelieren (DE VANE et al., 1975; REBAR et al., 1976).

Untersuchungen von JUDD et al. (1979) ergaben Hinweise für einen Zusammenhang des Anstiegs der LH-RH-Aktivität mit einer verminderten tubero-infundibulären Inhibition dieser Aktivität durch Dopamin.

Für die Diskordanz zwischen LH- und FSH-Sekretion gibt es gegenwärtig verschiedene Theorien:

1. Der negative Feed-back-Mechanismus der Östrogene wirkt auf das FSH stärker als auf das LH.
2. Inhibin, das in Follikeln von "PCO" vermehrt gebildet wird, übt einen selektiven hemmenden Einfluß auf die FSH-Sekretion aus.

Die niedrige E2-Produktion in "PCO" wird auf die sistierende Follikelreifung zurückgeführt (SHORT, 1962). In vitro Untersuchungen zeigten, daß in "PCO" radioaktive Präkursoren verstärkt zu A umgewandelt werden, die Aromatisierung zu Östrogenen aber reduziert ist (MAHESH und GREENBLATT, 1964; AXELROD und GOLDZIEHER, 1965). Aufgrund dieser Befunde wird ein relativer Defekt des für die Östrogenbildung verantwortlichen Aromatase-Enzymkomplexes angenommen. Da exogene Zufuhr von FSH bei Patientinnen mit "PCO" einen Anstieg des peripheren E2 bewirkte, nahm YEN (1980) eine mangelnde Induktion aromatisierender Enzyme bei zu geringer FSH-Konzentration im Ovar an und nicht einen primären Enzymdefekt der Granulosa- bzw. Thekazellen.

Die in "PCO" häufig auftretende Hyperthekose wird auf eine verstärkte LH-Stimulation zurückgeführt. Isolierte Theca interna-Zellen produzieren in der Zellkultur überwiegend A, die A-Sekretion ist durch LH stimulierbar (ERICKSON et al., 1979).

Die Ätiologie des "PCO"-Syndroms ist bis heute ungeklärt. Die Vorstellung, daß die Adrenarche, die mit einer vermehrten Bildung von adrenalen Androgenen einhergeht, eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von "PCO" einnimmt, geht auf YEN et al. (1976) zurück. Die Adrenarche gilt als von ACTH und Gonadotropinen unbeeinflusster Vorgang, da ein die Adrenarche begleitender Cortisol- und Östrogenanstieg nicht beobachtet wird (ANDERSON und YEN, 1976).

Der Zusammenhang zwischen Adrenarche und Entstehung des "PCO"-Syndroms umfaßt mehrere Möglichkeiten (YEN, 1980):

1. Ein primärer adrenaler Enzymdefekt, welcher zum Zeitpunkt der Adrenarche manifest wird.
2. Eine gesteigerte Adrenarche, bedingt durch die verstärkte

Produktion eines hypothetischen "adrenal androgen stimulating factor" der Hypophyse.

3. Die gesteigerte adrenale Androgenproduktion bewirkt über eine extraglanduläre Konversion der Androgene eine Erhöhung der peripheren Östrogenspiegel, einen Anstieg des LH/FSH-Quotienten und schließlich eine Verlagerung der Androgenproduktion von der NNR zum Ovar.

3. Epidemiologie

Bei der Auswertung von 9000 gynäkologischen Laparotomien fanden VARA und NIEMINEVA (1951) in 6 Fällen - in ca. 0,07% - ein STEIN-LEVENTHAL-Syndrom mit "PCO". SOMMERS und WADMAN (1956) fanden bei 740 Obduktionen von Frauen, einschließlich Kindern und postmenopausalen Frauen in 3,5% der Fälle "PCO". COHEN (zit. n. LEVENTHAL, 1958) fand bei 316 Frauen mit Sterilität in 2,8% und JOHANSSON (1957) bei 316 Sterilitätsfällen in 1,45% der Fälle "PCO" bei STEIN-LEVENTHAL-Syndrom.

Über 70% der Frauen aus bis dahin ungewollt kinderlosen Partnerschaften hatten erhöhte Plasma-T-Werte (STEINBERGER et al., 1979). Bei 18% aller Frauen mit Zyklusanomalien und bei 4% bis 30% aller Frauen mit Hirsutismus fanden ZANDER und HOLZMAN (1969) "PCO". Diese Daten lassen vermuten, daß "PCO" kombiniert mit Hyperandrogenämie wesentlich häufiger vorkommen als früher angenommen wurde (LEVENTHAL, 1958; JACKSON und DOCKERTY, 1957). Da jedoch keine allgemein akzeptierte Definition von "PCO" existiert, sind Angaben über die Häufigkeit dieser Ovarialveränderung stets kritisch zu bewerten.

4. Material und Methode

4.1. Material

Die vorgelegten Untersuchungen wurden ganz überwiegend an bioptischem Einsendungsmaterial des Instituts für Pathologie im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin durchgeführt, die Präparate stammen aus der Frauenklinik des Hauses. Es handelt sich dabei um Keilexzisate, Oophorektomiepräparate, unilaterale oder bilaterale Salpingo-Oophorektomiepräparate mit und ohne Uterus (detaillierte Aufstellung siehe Tabelle 1, vgl. Abb. 1, 2, 3).

Die routinemäßige pathologisch-anatomische Beurteilung einiger in der Frauenklinik operierter Fälle erfolgte im dortigen histologischen Labor durch Professor Kratzsch. Für die Überlassung des Materials sind wir ihm dankbar.

Die klinischen und endokrinologischen Daten der im Klinikum Steglitz untersuchten und meist auch operierten Fälle wurden uns von Herrn Priv.Do. Dr. L. Moltz überlassen. Sie sind Gegenstand seiner Habilitationsschrift (MOLTZ, 1981). Die endokrinologischen Daten wurden in der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie, Sterilität und Familienplanung (Leiter: Prof. Dr. J. Hammerstein) erarbeitet. Die selektive Katheterisierung von Ovarvenen und Nebennierenvenen zur Blutentnahme für endokrinologische Untersuchungen wurde durch Frau Dr. R. Sörensen aus der Radiologischen Klinik des Klinikums Steglitz durchgeführt, ihrer Tätigkeit verdanken wir die Möglichkeit vergleichender morphologischer Untersuchungen unter Berücksichtigung der durch die selektive Katheterisierung gewonnenen endokrinologischen Daten.

Bei den vergleichenden Untersuchungen wurden die Werte für die verschiedenen Androgene und für die gonadotropen Hormone berücksichtigt, und zwar die im peripheren Blut und die im Organvenenblut ermittelten Daten. Die Hormonanalyse erfolgte überwiegend mit dem Radioimmunassay, fast alle Werte für T wurden durch Säulenchromatographie bestimmt.

Bei den vergleichenden morphologischen Untersuchungen wurden die Werte für die verschiedenen Androgene und für die gonadotropen Hormone berücksichtigt, in einzelnen Fällen auch Werte für Östrogene und Cortisol.

Die Hormonwerte wurden mittels Radioimmunassay bestimmt, für die Bestimmung von T, DHT, DS, A und DHEA erfolgte vor dem eigentlichen Radioimmunassay eine chromatographische Trennung über Celit-Säulen. Bei diesem im endokrinologischen Labor der Frauenklinik des Klinikums Steglitz routinemäßig eingeführten Verfahren handelt es sich ausnahmslos um bereits erprobte und publizierte Techniken (COYOTUPA et al., 1972; BUSTER und ABRAHAM, 1972a, BUSTER und ABRAHAM, 1972 b und ABRAHAM et al., 1972; RÖMMLER und SAXENA, 1973).

Die Normwerte der verschiedenen für die vergleichenden morphologischen Untersuchungen benutzten Steroidhormone wurden von RÖMMLER (1981) und MOLTZ (1981) erarbeitet und stimmen zum Teil mit den in der Literatur angegebenen Werten überein. Die Werte sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Für die Charakterisierung und Graduierung von Androgenisierungserscheinungen fehlen in der Literatur allgemein gültige Definitionen, daher sollen die bei der klinischen Analyse von Androgenisierungserscheinungen verwandten Definitionen im folgenden kurz wiedergegeben werden.

Hirsutismus:

Eine androgeninduzierte Umwandlung von feinem, kurzem und pigmentfreiem Vellushaar in Terminalhaar mit typisch männlichem Verteilungsmuster (Oberlippe, Unterkiefer, Brustkorb, zwischen Nabel und Symphyse, Perianogenitalregion, Oberschenkelinnenseiten).

Leichter Hirsutismus:

Geringe kosmetisch bereits störende Mehrbehaarung mit männlichem Verteilungsmuster.

Mittelschwerer Hirsutismus:

Deutliches Wachstum des Terminalhaares an zumindest einigen männlichen Prädilektionsstellen.

Schwerer Hirsutismus:

Entstellende Terminalbehaarung an allen männlichen Prädilektionsstellen einschließlich Armen, Körperstamm und Nates.

Androgenetische Alopezie:

Rückbildung des Terminalhaares des Kopfes unter dem Einfluß von Androgenen in kurzes dünnes Haar vom Vellustyp bei entsprechender genetischer Disposition. Diffuser Haarausfall insbesondere im centroparietalen und/oder temporalen Bereich, z.B. in Form von "Geheimratsecken".

Virilisierung:

Klinischer Ausdruck einer länger andauernden exzessiven Hyperandrogenämie; charakterisiert durch ausgeprägte Maskulinisierungssymptome wie schwerer progredienter Hirsutismus, Glatzenbildung, Tieferwerden der Stimme, Klitorishypertrophie und Hypertrophie der Skelettmuskulatur.

Defeminisierung:

Abnahme des subkutanen Fettgewebes. Atrophie von Mammae und Atrophie des Uterus. Amenorrhoe.

Die quantitativen morphologischen Untersuchungen wurden an 10 Fällen von polyzystischen Ovarien mit oder ohne stromale Hyperthekose durchgeführt. Gleichartige Untersuchungen erfolgten an den Ovarien einer 38 Jahre alten Frau ohne Androgenisierung nach 7-jähriger Kontrazeption mit Steroidhormonen.

4.2. Methode

4.2.1. Makroskopisch-anatomische Untersuchung

Die makroskopisch-anatomischen Untersuchungen erfolgten in den meisten Fällen am frischen bzw. fixierten Präparat im Rahmen der routinemäßigen Befundung im Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz.

4.2.2. Lichtmikroskopische Untersuchung

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden an Paraffinschnitten und an Semidünnschnitten von in Kunststoff eingebettetem Gewebe durchgeführt. Die Fixierung der Gewebe für die Paraffineinbettung erfolgte in den meisten Fällen in 10 %igem gepuffertem Formaldehyd nach Lillie, in einem Teil der Fälle in Bouinscher Lösung mit und ohne Essigsäurezusatz.

4.2.3. Quantitative lichtmikroskopische Untersuchung

Für die quantitative Untersuchung wurden für die zu erfassenden Ovarialstrukturen entweder allgemein gültige Definitionen übernommen oder eigene Definitionen festgelegt. Letztere sind im folgenden wiedergegeben.

4.2.3.1. Definition der ovariellen Strukturen

Für die Unterscheidung von verschiedenen Stadien der Follikelreifung und Follikelrückbildung wurden folgende Kriterien festgelegt:

Primordial- und Primärfollikel (PF) wurden gemeinsam erfaßt. Es sind dies Oozyten mit einschichtigem flachem oder kubischem Follikelepithel.

Sekundärfollikel (SF): Follikel mit zwei- und mehrschichtigem Follikelepithel ohne Antrum.

Tertiärfollikel (TF): Follikel mit Antrum und vollständiger Granulosazellschicht (vgl. Abb. 4).

Atretisierende Tertiärfollikel (ATF): Tertiärfollikel mit partieller Auflösung (ATF1) (vgl. Abb. 5) oder vollständiger Zerstörung (ATF2) der Granulosa und erhaltener Follikellichtung (vgl. Abb. 6 und 7).

Kleine atretische Follikel (AF): kleine unterschiedlich breite hyaline Reste der Glashaut von Follikeln (vgl. Abb. 8).

Große atretische Follikel (GAF): zum Teil halskrausenartig

gewellte, hyalinisierte, oft ringförmige Glashautreste mit zentralem Einschluss von myxoidem oder auch zellreichem, dem übrigen Ovarialstroma weitgehend entsprechendem Bindegewebe und gelegentlichen Resten der ehemaligen Follikellichtung sowie Resten der Theca interna in Form polygonaler Zellen mit unterschiedlichem Lipidgehalt (vgl. Abb. 9).

Corpora lutea (CL): proliferierende (pCL) oder degenerierende (dCL) Gelbkörper.

Corpora albicantia (CA): durch hyalines Narbengewebe ersetzte Gelbkörper oder große atretische Tertiärfollikel.

Stromaluteinzellen (SLZ): einzeln oder in kleinen soliden Nestern gelagerte polygonale Zellen mit meist runden, locker strukturierten Zellkernen, mittelgrossen häufig multiplen Nukleolen und prominentem eosinophil gekörntem oder vakuolisiertem hellem Zytoplasma, etwa von der Größe luteinierter Zellen der Theca interna, ohne erkennbaren Zusammenhang mit Follikeln oder Follikelresten (vgl. Abb. 10 und 11).

Tunica albuginea (T.alb.): kollagenfaserreicher zellarmer Stromasaum unter dem Oberflächenepithel des Ovars (vgl. Abb. 12).

4.2.3.2. Anfertigung der Paraffinschnitte für die quantitativen Untersuchungen

Die Paraffinschnitte wurden in einem Arbeitsgang mit einem Schlittenmikroton der Fa. Jung hergestellt. Die eingestellte Schnittdicke betrug 4 μ m. Auch die Färbung der Paraffinschnitte mit Hämalaun und Eosin erfolgte in einem Arbeitsgang.

4.2.3.3. Präparation der Objektträger für die quantitative Auswertung

Zur zahlenmäßigen mikroskopischen Auswertung der oben genannten ovariellen Strukturen (außer der Tunica albuginea) wurden die Präparate an ihrem oberen Rand mit einer Skala versehen, deren kleinste Einteilung 1 mm beträgt. Zur besseren Orientierung beim Zählvorgang wurden alle 4 mm längere Markierungsstriche angebracht, die bei Lupenvergrößerung (Okularvergrößerung 10-fach, Objektivvergrößerung 2,5-fach) das Gesichtsfeld eingrenzen. Die Markierungen im Abstand von 1 mm begrenzen das Gesichtsfeld bei 10-facher Objektivvergrößerung.

Die mit der Skala versehenen Objektträger wurden unter Verschiebung des Objektträgers mit dem Kreutztisch senkrecht zur Skala streifenweise und vollständig untersucht und dabei alle Strukturen gezählt. Größere Strukturen, z.B. Tertiärfollikel, die sich über mehrere Meßstreifen erstrecken, wurden bei ihrem erstmaligen Auftreten gezählt. Zur Kennzeichnung der Strukturen erhielt jede eine dreiteilige Kennzahl, deren erster Teil den 4 mm-Meßstreifen kennzeichnet, in dem die Struktur sich befindet; der zweite Teil kennzeichnet den 1 mm-Meßstreifen innerhalb der größeren Einteilung; der dritte Teil der Kennzahl gibt Auskunft über die Reihenfolge des Auftretens der betreffenden Struktur.

4.2.3.4. Planimetrische Erfassung

Die planimetrischen Messungen wurden mit einem Manual Optical Pictural Analyzing System der Fa. Kontron, Typ MOP-AMO 2, durchgeführt. Planimetrisch erfaßt wurden folgende Strukturen:

1. Die Fläche des gesamten Präparates
2. die Fläche der T.alb.
3. die Fläche der Granulosa bei TF und ATF 1
4. die Fläche der Theca interna bei TF, ATF 1 und ATF 2
5. die Fläche der Lumina von TF, ATF 1 und ATF 2

Zur Bestimmung der mittleren Dicke der T.alb. wurde die Länge dieser Schicht an der Schnittkante der Ovaroberfläche ermittelt. Die Dicke der T.alb. wurde als Quotient ihrer planimetrischen Fläche und der Länge des Schnitttrandes an der Ovaroberfläche errechnet.

4.2.3.5. Zählung der Zellen der Granulosa und der Theca interna

Bei der Zählung wurde ein in das Okular eingebrachtes Meßquadrat verwandt, welches in 16 Einzelquadrate unterteilt war. Es wurden gezählt:

1. Granulosazellen (GZ) der TF und ATF 1
2. Theca interna-Zellen (TZ) der TF, ATF 1 und ATF 2.

Es wurde an 6 unterschiedlichen Stellen der Granulosa bzw. der Theca interna die Zellzahl in jeweils 4 kleinen Quadraten ermittelt.

War die Fläche der auszuwertenden Zellschichten kleiner als die Fläche von 6 x 4 kleinen Quadraten, so wurden alle Zellen der betreffenden Zellschicht gezählt.

4.2.3.6. Standardisierung der Meßdaten

Zur Standardisierung der Meßdaten der einzelnen Ovarien wurden die Zahlen der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien, die Zahl der SLZ sowie die Gesamtzellzahlen und die Gesamtflächen der Theca interna und der Granulosa von TF und ATF auf 1 Quadratzentimeter Ovarschnittfläche bezogen. Als Ovarschnittfläche wurde die Gesamtschnittfläche abzüglich aller Follikellumina verwendet.

Ferner wurden das arithmetische Mittel der Flächen von Granulosa (FG) und Theca interna (FI) der TF und ATF jeweils eines Ovars ermittelt und die Zelldichte der Granulosa (DGZ) und der Theca interna (DTZ) errechnet, bezogen jeweils auf einen Quadratmillimeter.

4.2.3.7. Gegenüberstellung klinisch-endokrinologischer und morphologischer Daten

Die verschiedenen morphologischen Daten wurden jeweils entsprechend der Höhe der verschiedenen klinischen oder endokrinologischen Parameter sortiert. Dabei wurden einerseits die Zahlen der Follikel unterschiedlicher Reifungs- und Rückbildungsstadien und die Dicke der T.alb., andererseits die Werte für die Flächen und die Zellzahlen der Theca interna und Granulosa von TF und ATF und für die Zelldichten in getrennten Tabellen erfaßt. Die Zahl der SLZ wurde ebenfalls ermittelt.

Bei der Gegenüberstellung der morphologischen Daten mit dem Lebensalter der Patientinnen, dem Schweregrad und der Dauer der klinischen Symptomatik, den Gonadotropinspiegeln und -quotienten sowie den Werten für T peripher, fT, A- und E1-, E2- peripher wurden die Durchschnitts-

werte für beide Ovarien verwendet, bei der Gegenüberstellung mit den Steroidhormongradienten zwischen Ovarvenenblut und peripherem Blut (GOP) jedoch die Werte für das Ovar, dessen Vene selektiv katheterisiert worden war. Dabei wurden die Gradienten GOP-T, GOP-A und die Summe der entsprechenden Gradienten der übrigen Androgene (DHT, A, DHEA, DS) berücksichtigt.

Ein stochastischer Zusammenhang wurde durch Errechnung der Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman (SACHS, 1978) für eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ ermittelt.

5. Ergebnisse

5.1. Klinische Daten (Tabelle 3)

Die untersuchten Ovarien und Keilexzisate stammen von 10 Patientinnen mit unterschiedlich starker Defeminisierung und/oder Androgenisierung, das Alter der Patientinnen schwankt zwischen 15 und 46 Jahren, die Körpergröße zwischen 153 und 170 cm. Bei 2 der Patientinnen bestand eine Adipositas. Alle Patientinnen gehören der kaukasischen Rasse an, eine Patientin ist Südeuropäerin. Die Menarche trat zwischen dem 11. und 18. Lebensjahr ein, bei einer Patientin bestand eine primäre Amenorrhoe. Bei 6 Patientinnen lag eine sekundäre Amenorrhoe vor, bei einer eine Oligomenorrhoe. Bei einer der 2 eumenorrhoeischen Frauen waren die Menses verlängert (35 Tage). Bei einer Patientin waren 2 Partus erfolgt, bei einer ein Abort. Bei den übrigen Patientinnen waren Schwangerschaften anamnestisch nicht eingetreten. Bei 3 Frauen bestand eine primäre Sterilität.

Die zum Vergleich untersuchte Patientin mit chronischer Anovulation nach steroidaler Kontrazeption hatte ein Kind geboren.

Bei 2 Frauen waren operative Eingriffe vorausgegangen (Fall Nr. 7: Sterilisation durch Tubenresektion, Fall 10: rechtsseitige Adrenalektomie).

Die Dauer der Defeminisierung bzw. Androgenisierung betrug bei 5 Patientinnen zwischen 8 und mehr als 15 Jahren, bei 5 Patientinnen zwischen 1 und 2 Jahren. Bei 2 Patientinnen mit langer Symptombdauer bestand die Symptomatik seit der Pubertät.

Bis auf eine Patientin mit einem linksseitigen Ovarialfibrom (Fall Nr. 2) lag bei allen Frauen ein Hirsutismus vor, welcher bei 4

Frauen schwer, bei 4 Frauen mittelgradig und bei einer Frau gering war. 3 Frauen klagten über eine Akne, welche bei einer als schwer, bei den übrigen als gering beurteilt wurde. Eine Seborrhoe bestand bei 6 Frauen; diese war in 3 Fällen mittelgradig, bei 3 weiteren gering ausgeprägt. Eine Alopezie lag bei 4 Frauen vor; in 2 Fällen war sie mittelgradig und in 2 Fällen gering.

Zwei Patientinnen zeigten als Zeichen der Virilisierung eine Klitorishypertrophie.

Intraoperativ wurde in 3 Fällen eine bilaterale, in einem Fall (Fall Nr. 2, Ovarialtumor) eine linksseitige Ovarialvergrößerung und in einem Fall eine rechtsseitige Ovarialvergrößerung diagnostiziert. In den übrigen Fällen wurde das Ovar als normal groß beurteilt.

Aufgrund entsprechender positiver Gradienten zwischen dem adrenalen Venenblut und dem peripheren Blut für ein oder für mehrere Androgene wurde die Hyperandrogenämie bei insgesamt 6 Patientinnen als gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie eingestuft, die entsprechenden Fälle sind in den Tabellen stets mit einem * gekennzeichnet.

Bei einer Frau lag eine arterielle Hypertonie vor, bei einer Frau wurde eine Hyperlipidämie diagnostiziert. Bei 2 weiteren Patientinnen bestand ein Diabetes mellitus bzw. ein Prädiabetes.

Die klinischen Daten sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

5.2. Hormonanalyse (Tabelle 2)

Die im Rahmen der selektiven Katheterisierung gewonnenen peripheren Blutproben ergaben eine Erhöhung des T peripher in 6 Fällen ($> 0,68$ ng/ml), das fT war in 7 Fällen erhöht (> 10 pg/ml). In 3 Fällen konnten beide Ovarvenen selektiv katheterisiert werden, in den übrigen Fällen wurde jeweils nur die rechte Ovarvene katheterisiert.

Das T peripher im Ovarvenenblut war bei allen Patientinnen erhöht, in einem Fall lagen die T ovarial-Werte nur geringfügig über dem oberen normalen Grenzwert (Fall Nr. 9).

Bei einer Patientin (Fall Nr. 3) war der Wert für T in der rechten Ovarvene deutlich, in der linken Ovarvene dagegen nur geringfügig erhöht.

Die Werte für A peripher wurden bei 9 Patientinnen bestimmt und lagen in 6 Fällen deutlich, in einem Fall geringfügig oberhalb der Norm, in weiteren 2 Fällen im Normbereich. In allen Fällen war das A auch im Ovarvenenblut erhöht, von den 3 Fällen mit beidseitigen Werten für A ovarial zeigten 2 eine bilaterale Erhöhung, in einem Fall war das A ovarial nur auf einer Seite erhöht.

Das DS peripher wurde in allen Fällen ermittelt und war in 3 Fällen erhöht. In 2 Fällen war auch das DS ovarial erhöht.

Bei 7 Frauen wurden die E1- und E2-Werte ermittelt. E1 war bei 4 Frauen erhöht, die E2-Werte lagen bei 3 Frauen über dem oberen Normalwert.

In 7 Fällen konnten die Gonadotropine bestimmt werden. Die Werte für LH waren in 5 Fällen erhöht. Es wurden normale Werte für das FSH ermittelt.

Als Normwerte wurden für die Gonadotropine und die Östrogene die oberen Normalwerte der Follikelphase zugrunde gelegt.

5.3. Vergleich der verschiedenen Hormonwerte (Tabelle 2)

Der Vergleich der Hormondaten ergab eine gleichzeitige Erhöhung von T peripher, fT und T ovarial in 4 Fällen, eine gleichzeitige Erhöhung von T peripher und fT war nur in diesen Fällen vorhanden. In 3 Fällen war nur fT und T ovarial erhöht, das T peripher dagegen normal und in 2 Fällen waren nur T peripher und T ovarial erhöht, das fT war in diesen Fällen normwertig.

Nur in 4 von 7 Fällen mit einer Erhöhung des A peripher war diese von einer Erhöhung des T peripher begleitet. Eine Erhöhung des A ovarial ging in allen Fällen mit einer Erhöhung des T ovarial einher.

Die 3 Frauen mit erhöhtem DS peripher hatten auch erhöhte Werte für A peripher, aber nur in 2 Fällen ein erhöhtes T peripher. Die höchsten Werte für DS peripher fanden sich bei 2 Frauen mit normalem oder nur gering erhöhtem T peripher. Bei den Frauen mit erhöhtem DS ovarial lag gleichzeitig auch ein erhöhtes A ovarial und ein erhöhtes T ovarial vor.

Bei den 3 Frauen mit erhöhten E2-Werten waren auch die E1-Werte erhöht, ebenso die Werte für T peripher, fT und T ovarial. In 3 von 4 Fällen mit E1-Erhöhung waren die LH-Werte erhöht.

Ein erhöhtes LH (5 Fälle) ging in 2 Fällen mit einer ein- oder beidseitigen Erhöhung von A ovarial, DS ovarial und T ovarial, in allen Fällen einer ein- oder beidseitigen Erhöhung von A ovarial und T ovarial einher.

In 4 von 5 Fällen mit erhöhtem LH war auch das T peripher, in 3 Fällen auch das fT erhöht. Die 2 Fälle mit Normalwerten für LH hatten ein erhöhtes T peripher. Bei den beiden Frauen mit den höchsten Werten für LH lagen starke Unterschiede zwischen den jeweiligen Werten für T peripher und fT vor (Fall Nr. 3 und 6).

Die Hormonwerte sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

5.4. Pathologisch-anatomische Befunde (Tabelle 1)

5.4.1. Makroskopische Befunde

Die insgesamt 11 untersuchten Oophorektomiepräparate sind abgesehen von dem tumorbefallenen linken Ovar des Falles Nr. 2 (80 x 80 x 75 mm) zwischen 55 x 30 x 25 mm und 30 x 22 x 20 mm groß, das größte Ovar stammt von einer 31 Jahre alten Patientin und enthält einen großen proliferierenden Gelbkörper. Die Oberfläche der meisten Ovarien ist weißlich verfärbt. Durch die Oberfläche schimmern zahlreiche dunkle Flecken, welche durch die größeren oberflächennahen antralen Follikel bedingt sind. Die Ovaroberfläche über den Bläschen ist zum Teil flach vorgewölbt (vgl. Abb. 1, 2).

Auf der Schnittfläche findet sich häufig ein hyperplastisches flächenhaftes Ovarialstroma von grau-rötlicher oder grau-gelber Farbe. Die maximalen Durchmesser der antralen Follikel schwanken zwischen 9 und 3 mm, die meisten der kleinen Zysten sind zwischen 3 und 4 mm groß (vgl. Abb. 3).

In einem Keilexzisat von einer 19-jährigen Patientin (Fall Nr.2) sind antrale Follikel makroskopisch nicht nachweisbar.

In 5 Fällen finden sich makroskopisch zum Teil multiple Gelbkörper, in 7 Fällen Corpora albicantia.

Die insgesamt 11 Keilexzisate sind zwischen 40 x 18 x 12 mm und 30 x 10 x 5 mm groß.

Hinweise auf eine Hiluszellhyperplasie sind makroskopisch nicht zu gewinnen.

Die makroskopischen Daten sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

5.4.2. Lichtmikroskopische Befunde

Die insgesamt 22 untersuchten Ovarien und Keilexzisate weisen eine unterschiedlich breite T.alb. auf. Diese Schicht zeigt auch in den einzelnen Präparaten erhebliche Schwankungen der Dicke und auch des Faser- und Zellgehaltes. In der T.alb. sind häufig Primordialfollikel und Primärfollikel eingeschlossen, welche häufiger als in den tieferen Schichten Zeichen der Degeneration erkennen lassen (vgl. Abb. 12).

Das zellreiche corticale Ovarialstroma ist in den meisten Fällen erheblich vermehrt, die normalerweise nur zungenförmig oder inselförmig in der Medulla auftretenden zellreichen Stromapartien sind flächenförmig konfluiert, das myxoide medulläre Ovarialstroma hierdurch reduziert oder vollständig verdrängt. Dadurch wird eine Abgrenzung dieser beiden Schichten erschwert und in einigen Fällen unmöglich. Vornehmlich in den tieferen Schichten dieses hyperplastischen zellreichen Stromas finden sich die Corpora albicantia

und Gelbkörper in fortgeschrittenen Stadien der Atresie. Insgesamt lassen sich Corpora albicantia in 7 Fällen, in 5 Fällen bilateral nachweisen. In 5 Fällen enthalten die Ovarien proliferierende Gelbkörper, gleichzeitig sind in 3 von diesen Fällen auch degenerierende Gelbkörper, zweimal auf beiden Seiten und zum Teil multiple nachweisbar. In weiteren 2 Fällen finden sich lediglich degenerierende Gelbkörper, in einem von diesen Fällen auf beiden Seiten auftretend.

Das zellreiche Ovarialstroma ist durchsetzt von zahlreichen kleinen und großen atretischen Follikeln, welche entweder als kleine hyaline gewellte oder gebogene Bänder oder auch als größere gewellte, meist offene Ringe mit zentralem, dichtem oder auch lockerem myxoidem Gewebe imponieren (vgl. Abb. 8, 9). In den letzteren, welche als atretische antrale Follikel anzusprechen sind, finden sich häufig noch kleine Restlumina. In der schwachen Vergrößerung entsteht durch das meist lockere Bindegewebe der großen atretischen Follikel und durch die hyalinen Herde ein charakteristisches fleckiges Muster in dem soliden Ovarialstroma (vgl. Abb. 10). Die größeren der zahlreichen antralen Follikel treten meist im oberflächennahen Ovarialstroma auf, sie zeigen überwiegend einen partiellen (vgl. Abb. 5) oder vollständigen (vgl. Abb. 6) Schwund der Granulosa, die wenigen angeschnittene Cumuli oophori zeigen häufig degenerierenden Oozyten.

Die Theca interna der atretisierenden antralen Follikel ist bei denen mit partiell erhaltener Granulosa meist größer als bei denen mit vollständigem Verlust dieser Schicht. Die Zellen der Theca interna sind in nahezu allen Tertiärfollikeln und insbesondere bei den atretisierenden Tertiärfollikeln zytoplasmareich, ihr Zytoplasma ist fein eosinophil granuliert. Die Kerne sind überwiegend rundlich, haben zum Teil eine gering gewellte Kernmembran, das Chromatin ist locker, die Nukleolen sind mittelgroß und häufig multiple. Zwischen diesen Zellen finden sich in geringerer Zahl auch spindelige Fibroblasten bzw. fibrozytenartige Zellen und Kapillaren. Die

Zellen der Theca externa sind in der unmittelbaren Umgebung der Theca interna häufig plump, spindelig, zu einem kleineren Teil auch rundlich, sie erreichen jedoch fast nie die Größe der Zellen der Theca interna. Die zytoplasmareicheren Zellen der Theca externa besitzen gleichfalls ein eosinophil granuliertes Zytoplasma, ihre Kerne sind länglich oder auch rundlich mit unregelmäßigen Buchtungen, lockerem Chromatin und meist singulären kleinen Nukleolen (vgl. Abb. 4).

In nahezu allen Tertiärfollikeln sind die Granulosazellen kleiner als die Zellen der Theca interna, lediglich in einzelnen atretisierenden Tertiärfollikeln sind sie etwa gleich groß oder auch deutlich größer als diese.

In der Fettfärbung mit Sudanrot und in Semidünnschnitten findet sich in den Tertiärfollikeln teilweise eine diskontinuierliche, meist feintropfige Ablagerung von Lipiden in den Zellen der Theca interna, in den atretisierenden Tertiärfollikeln sind die Lipidtröpfchen gleichmäßiger in der gesamten Theca interna verteilt, die Tropfen sind größer und zahlreicher. Auch in den Granulosazellen sind in mäßiger Zahl meist feine Lipidtröpfchen erkennbar. Die größeren zytoplasmareichen Granulosazellen in atretisierenden Tertiärfollikeln haben zum Teil reichlich mitteltropfiges Lipid in ihrem Zytoplasma. In den Zellen der Theca externa treten meist nur ganz geringe und feine Lipidtröpfchen auf.

Die hyaline Glashaut großer atretischer Follikel und in geringerem Grad auch die kleinen atretischen Follikel sind umgeben von kleinen Nestern und schmalen Säumen von Luteinzellen mit teils fein-, teils grobtropfiger Lipidspeicherung.

Die Zellen des Ovarialstromas sind meist zytoplasmaarm, in vielen Fällen treten im Verband dieser kleineren Zellen zytoplasma-

reichere plump spindelige Zellen auf. Darüber hinaus enthält das Ovarialstroma kleine Nester oder auch größere solide Verbände von polygonalen zytoplasmareichen Zellen ähnlich den luteinisierten zytoplasmareichen Zellen der Theca interna (vgl. Abb. 11). In diesen Zellen lassen sich zum Teil spärliche kleine, zum Teil zahlreiche kleine bis mittelgroße Lipidtropfen in der Fettfärbung mit Sudanrot und in den Semidünnschnitten nachweisen. Derartige stromale Luteinzellen ohne Bindung an Follikel oder Follikelreste treten in insgesamt 6 Fällen und in 3 von diesen Fällen bilateral auf. Die Zahl dieser SLZ ist in den verschiedenen Fällen sehr unterschiedlich, in größerer Zahl und dann bilateral finden sie sich in 2 Fällen, den übrigen Fällen nur spärlich oder ganz vereinzelt, in 2 Ovarien in den Semidünnschnitten.

In den 2 Fällen mit zahlreichen SLZ (Fall Nr. 1 und 3) treten diese auch im lockeren myxoiden Narbengewebe großer atretischer Follikel auf (vgl. Abb. 7).

Ganz vereinzelt gelingt auch in den plump spindeligen Stromazellen insbesondere in Fällen mit zahlreichen SLZ, der Nachweis singulärer oder auch multipler kleiner Lipidtropfen. Der Lipidgehalt der SLZ ist in den einzelnen Fällen unterschiedlich, und auch die Zell- und Kerngröße sowie die Kernstruktur variieren.

Aufgrund ihres unterschiedlichen lichtmikroskopischen Aspektes lassen sich 3 verschiedene Typen von SLZ unterscheiden:

- Typ I : Mittelgroße SLZ mit fein eosinophil granuliertem Zytoplasma und großen überwiegend euchromatischen Zellkernen, ähnlich den Theca interna-Zellen des jungen Gelbkörpers.
- Typ II : Große SLZ mit feinvakuolärem hellem Zytoplasma und großen überwiegend euchromatischen Zellkernen, ähnlich den lipidreichen Zellen der NNR.
- Typ III: Große SLZ mit fein, zum Teil auch gröber vakuolisierten hellem Zytoplasma und kleinem entrundetem hyperchromatischem Zellkern, ähnlich den degenerierenden Zellen des Gelbkörpers.

In kollabierten Tertiärfollikeln mit intakter Granulosa findet sich wiederholt eine Häufung von Mitosen in der noch kleinzelligen Theca interna und insbesondere auch in der Theca externa. Im Stroma und in den atretisierenden Tertiärfollikeln mit partiellem oder vollständigem Schwund der Granulosa sind Mitosen nicht nachweisbar.

Das linke Ovar des Falles Nr. 2 zeigt ein faserreiches Fibrom mit typischen breiten hyalinisierten kollagenen Bändern. Trotz histologischer Untersuchung zahlreicher Gewebeproben aus diesem Tumor konnten Zellen mit Zeichen endokriner Aktivität in dem Tumorgewebe nicht nachgewiesen werden.

Die lichtmikroskopischen Ovarialbefunde sind in der Tabelle 1 dargestellt.

5.4.3. Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen (Tabellen 4 bis 34)

5.4.3.1. Seitenvergleich

Erwartungsgemäß ergibt der Seitenvergleich der quantitativen Ovarialbefunde bei bilateral untersuchten Ovarien keine identischen Werte; die Differenzen sind teilweise und insbesondere für die Gesamtflächen und für die Gesamtzellzahlen erheblich. In Einschätzung der Ovarien als einer funktionellen Einheit erschien es notwendig, bei der Korrelation mit klinischen Daten und mit Hormonwerten des peripheren Blutes die Mittelwerte beider Ovarien (wo vorhanden) zu benutzen und nur bei der Korrelation von Hormondaten aus dem Ovarvenenblut bzw. von unilateralen Gradienten die morphologischen Daten der ipsilateralen Seite zu berücksichtigen.

5.4.3.2. Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien, Dicke der T.alb. (Tabelle 4)

Die Werte für PF zeigen eine große Spannweite (5,58 PF/cm² bis 101,83 PF/cm²). Auffallend sind die relativ niedrigen Werte bei den jüngsten Patientinnen (Fall Nr. 1, 2 und 3). Der höchste Wert wurde bei einer 33 Jahre alten Patientin gefunden, der niedrigste bei einer 29-jährigen.

Die Zahl der SF ist in allen Ovarien erheblich niedriger als die Zahl der PF, die Werte schwanken zwischen 0,34 SF/cm² und 5,97 SF/cm².

Die Ovarien der 38 Jahre alten Patientin mit chronischer Anovulation bei hormonaler Kontrazeption (Fall Nr. 11) zeigen den niedrigsten Wert für PF. Es wurden keine SF gefunden.

Die Zahl der TF schwankt zwischen 0 TF/cm² und 1,68 TF/cm², bei der Patientin ohne Androgenisierung beträgt der Wert 0,29 TF/cm².

Die Zahlen für ATF1 liegen in 7 Fällen, die für beide Formen von ATF in 9 Fällen über denen für TF, die Spannweite der Werte für ATF1 beträgt 5,76 ATF1/cm², die für ATF2 3,74 ATF2/cm². Bei den androgenisierten Frauen sind die Werte für ATF1 in 6 Fällen höher als die für ATF2, in 2 Fällen sind sie gleich hoch.

Die Werte des Vergleichsovars (Fall Nr. 11) für ATF1 und ATF2 liegen im unteren Tabellenbereich (Rang 9 bzw. Rang 7).

AF sind in allen Fällen einschließlich in den zum Vergleich untersuchten Ovarien meist erheblich häufiger als GAF, die Differenz zwischen AF und GAF zeigt in den verschiedenen Fällen erhebliche Unterschiede. Im Fall Nr. 2 sind die Werte fast gleich hoch. Die Spannweite für AF beträgt 102,39 AF/cm², die für GAF 10,65 GAF/cm².

Im Vergleichsfall sind die Werte für AF und GAF die zweitniedrigsten.

Die Dicke der T.alb. schwankt in den verschiedenen Fällen zwischen 82 μ m und 310 μ m, der Wert bei Fall Nr. 11 liegt auf Rang 7.

5.4.3.2.1. Korrelation mit dem Lebensalter (Tabelle 4)

Nach Sortierung der Daten für die Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien entsprechend dem Alter der Patientinnen ergibt sich lediglich für ATF1 ein Rang-Korrelationskoeffizient r_s (nach Spearman) größer als $\pm 0,55$ ($\sim 0,65$), also eine stochastische Abhängigkeit im Sinne einer Abnahme dieser Strukturen mit zunehmendem Lebensalter.

Für AF ergibt sich eine ansteigende Tendenz mit zunehmendem Lebensalter. Der Rang-Korrelationkoeffizient beträgt jedoch nur + 0,50, eine Abhängigkeit ist somit statistisch nicht belegbar.

Bei den Werten für PF fallen die relativ niedrigen Werte bei den 3 jüngsten Patientinnen auf. Der höchste und der niedrigste Wert wurde bei Frauen mit einer Altersdifferenz von 4 Jahren gefunden.

5.4.3.2.2. Korrelation mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik (Tabelle 5)

Das Durchschnittsalter der 5 Frauen mit schwerer klinischer Symptomatik liegt um 2,2 Jahre über dem der 5 Frauen mit relativ geringer Androgenisierung.

Eine stochastische Abhängigkeit vom Schweregrad der Androgenisierung ergibt sich für T.alb. ($r_S = + 0,67$), für ATF2 ($r_S = + 0,72$) und für die Summe von TF und ATF ($r_S = + 0,76$) im Sinne einer großen Dicke der T.alb. und einer hohen Zahl von TF und ATF, bzw. von ATF2 bei Frauen mit schwerer klinischer Symptomatik.

Auch die Werte für TF und AF sind bei diesen Frauen meist höher als bei denen mit geringerer Androgenisierung. Diese Abhängigkeit ist stochastisch (Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$).

Die höchsten Werte für GAF, ATF1, ATF2 und für die Summe von TF und ATF zeigt die jüngste Patientin mit der schwersten klinischen Symptomatik, die Werte für T.alb. und SF sind die jeweils zweithöchsten im Kollektiv der androgenisierten Frauen, der Wert für TF gehört zu den 3 höchsten, nur gering differierenden Werten.

Die zweitjüngste Patientin mit der schwächsten klinischen Symptomatik weist die niedrigsten Werte für TF, die Summe von TF und ATF, für AF und für T.alb. auf.

Der mit Abstand höchste Wert für die T.alb. findet sich bei der

ältesten androgenisierten Patientin mit der drittschwersten Symptomatik.

5.4.3.2.3. Korrelation mit der Dauer der klinischen Symptomatik (Tabelle 6)

Eine Abhängigkeit für die Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien von der Dauer der Symptomatik ergibt sich nur für die Zahl der AF. Die Werte für AF bei den Frauen mit einer Symptomen-dauer zwischen mehr als 15 und 8 Jahren liegen zwischen 107,81 AF/cm² und 55,22 AF/cm², die Werte bei den Frauen mit 2- bis 1-jähriger Symptomatik zwischen 19,02 AF/cm² und 5,42 AF/cm². Der Rang-Korrelationskoeffizient ist + 0,87.

5.4.3.2.4. Korrelation mit den Gonadotropinwerten (FSH, LH, LH/FSH, LH Δ 2) (Tabellen 7,8,9,10)

Die Werte für das basale FSH und LH lagen nur bei 7 der 10 quantitativ untersuchten Ovarien vor. Bei Korrelation der Follikelzahlen und der T.alb. mit dem basalen FSH liegen alle errechneten Werte für r_s unterhalb des stochastischen Niveaus.

Bei Korrelation mit dem basalen LH ergeben sich für die beiden Frauen mit den mit Abstand höchsten Werten (13,2 und 12,3 ng/ml) hohe Differenzen zwischen den Werten für PF, AF und GAF. Der Schweregrad der Symptomatik ist bei diesen beiden Frauen sehr unterschiedlich (Rang 8 bzw. Rang 2, die Altersdifferenz beträgt 7 Jahre).

Die etwa gleich hohen Werte für SF bei den beiden Patientinnen sind die niedrigsten im Kollektiv.

Die Werte für TF bei den beiden Frauen mit den höchsten basalen LH-Werten liegen nur um wenig unter dem der Patientin mit dem zweitniedrigsten basalen LH (3,3 ng/ml).

Eine eventuelle stochastische Abhängigkeit der verschiedenen Follikelformen und der T.alb. konnte mit dem entsprechenden statistischen Test nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$)

Die Reihenfolge der Patientinnen sortiert nach der Höhe des basalen LH und nach der Höhe des LH/FSH unterscheidet sich kaum, da die FSH-Werte nur geringfügig differieren. Bei Korrelation mit den verschiedenen Follikelzahlen ergeben sich daher ähnliche Verhältnisse für die Parameter LH und LH/FSH.

Die Korrelationskoeffizienten für SF und GAF sind auch bei LH/FSH als klinischem Parameter die höchsten. Ein stochastischer Zusammenhang bei Testung auf eine zweiseitige Korrelation ist für die jeweils 7 Stichproben nicht vorhanden, obwohl ein Trend zur Häufung hoher Werte für SF und GAF bei Patientinnen mit niedrigem LH/FSH vorliegt.

Die LH-Werte nach LH-RH-Doppelstimulationstest wurden bei 6 Fällen ermittelt. Ihre Korrelation mit den Follikelzahlen und der T.alb. ergibt keine stochastische Abhängigkeit.

5.4.3.2.5. Korrelation mit T peripher (Tabelle 11)

Die Korrelation mit dem T peripher ergibt weder für die verschiedenen Follikeltypen noch für die Follikelresiduen und für die T.alb. einen statistisch belegbaren Zusammenhang.

5.4.3.2.6. Korrelation mit A peripher (Tabelle 12)

Die Korrelation der Zahlen für die Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien und der Dicke der T.alb. mit dem A peripher (n =9) ergibt keine stochastischen Zusammenhänge.

5.4.3.2.7. Korrelation mit E1 und E2 peripher (Tabellen 13,14)

Weder die Werte für E1 noch die für E2 im peripheren Blut korrelieren in den untersuchten 7 Fällen signifikant mit den Zahlen der Follikel und der Follikelresiduen sowie der Dicke der T.alb..

5.4.3.2.8. Korrelation mit fT (Tabelle 15)

Bei Testung auf eine zweiseitige Korrelation zwischen fT und den verschiedenen Follikelarten und deren Residuen ergeben sich für ATF2 und für die Summe von TF und ATF stochastische Abhängigkeiten mit Korrelationskoeffizienten von + 0,78 und + 0,64 : hohe Zahlen für ATF2 und für die Summen von TF und ATF finden sich bei Patientinnen mit hohem, niedrige bei niedrigem fT.

Ausgehend von der geläufigen Vorstellung einer Faserneubildung in der T.alb. unter dem Einfluß des biologisch wirksamen, also dem freien Testosteron mit Testung auf eine entsprechende Abhängigkeit ergibt sich ein stochastischer Zusammenhang zwischen fT und T.alb. ($r_S = + 0,59$) in diesem Sinne.

Für die übrigen Follikel und Follikelresiduen sind statistische Abhängigkeiten von der Höhe des fT nicht erkennbar.

5.4.3.2.9. Korrelation mit dem GOP-T (Tabelle 16)

Es ergibt sich kein stochastischer Zusammenhang zwischen den Zahlen für die Follikel und die Follikelresiduen und der Dicke der T.alb. einerseits und dem GOP-T andererseits.

5.4.3.2.10. Korrelation mit dem GOP-A (Tabelle 17)

TF, ATF1 und die Summe von TF und ATF korrelieren in den untersuchten 9 Fällen negativ mit dem GOP-A.

5.4.3.2.11. Korrelation mit der Herkunft der Androgene (ovariell und gemischt (ovariell und adrenal))

Zum Vergleich der Patientinnen mit ovarieller und gemischter ovarieller und adrenaler Hyperandrogenämie wurden bei beiden Gruppen (jeweils 5 Fälle) die Durchschnittswerte für die verschiedenen Follikel und Follikelresiduen errechnet und miteinander verglichen. Dabei ergeben sich nur geringfügige Differenzen der Mittelwerte für alle untersuchten follikulären Strukturen. Bei gleichem Vorgehen ergibt sich eine hohe Differenz der entsprechenden Mittelwerte für die Dicke der T.alb. ($26,2\mu\text{m}$) zugunsten der Frauen mit vorwiegend ovarieller Hyperandrogenämie.

5.4.3.3. Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der
Flächen und Zelldichte von Theca interna und
Granulosa (TF und ATF), Stromaluteinzellen
(Tabellen 18, 19, 20)

Die Spannweite der Werte für die Gesamtflächen beträgt für die Theca interna (FT) 3,09 mm²/cm², für die Granulosazellschicht (FG) 0,83 mm²/cm². Die Höchstwerte betragen für FT 3,86 mm²/cm², für FG 0,93 mm²/cm².

Die Spannweite der Werte für die Gesamtzellzahlen beträgt für Thekazellen (TZ) 22532 Zellen/cm², für Granulosazellen (GZ) 10784 Zellen/cm²; die Maxima betragen für TZ 29485 Zellen/cm², für GZ 11882 Zellen/cm².

Die Spannweite der Mittelwerte der Theca interna-Flächen ($\overline{TF}$) beträgt 0,40 mm², das Maximum 0,64 mm². Die entsprechenden Mittelwerte der Granulosaf Flächen ($\overline{FG}$) lauten 0,18 mm² und 0,25 mm².

Für die Zelldichten der Theca interna (DTZ) und der Granulosa (DGZ) betragen die Spannweiten 4362 bzw. 3253 Zellen/mm², die Maxima 9801 bzw. 14236 Zellen/mm².

Die Werte der Vergleichsovarien liegen für die Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen im mittleren, für DTZ und DGZ im unteren Bereich der Werteskala der androgenisierten Frauen. Die Werte $\overline{FT}$ und $\overline{FG}$ sind bei der nicht androgenisierten Frau höher als die höchsten entsprechenden Werte der Patientinnen mit Androgenisierung.

Freie Stromaluteinzellen (SLZ) wurden bei der quantitativen Untersuchung nur in 2 Fällen gefunden, die standardisierten Mittelwerte für das rechte und linke Ovar betragen 527,27 und 140,28 Zellen/cm² (Fall Nr. 1 und 3).

Die Berechnung der Durchschnittswerte für die Flächen der Granulosa und der Theca interna von TF, ATF1 und ATF2 ergibt in den meisten Fällen einschließlich der Vergleichsovarien deutlich höhere Werte für die Fläche der Theca interna als für die Granulosazellfläche bei TF (das Flächenverhältnis beträgt in 5 Fällen etwa 2 : 1), bei ATF1 verschiebt sich das Verhältnis erheblich zugunsten der Theca interna.

In den Vergleichsovarien beträgt das Verhältnis von $\overline{FG}$ zu $\overline{FT}$ bei TF 1 : 2 und bei ATF1 1 : 3.

Der Vergleich der Theca interna bei TF, ATF1 und ATF2 ergibt bis auf 2 Fälle einschließlich der Vergleichsovarien deutlich höhere Werte bei ATF1 als bei TF, bei ATF2 findet sich in den meisten Fällen eine deutliche Abnahme der Werte für $\overline{FT}$ gegenüber ATF1, in 2 Fällen eine Zunahme, und in einem Fall sind die Werte etwa gleich hoch. Auch in den Vergleichsovarien ist eine Reduzierung der Theca interna bei ATF2 verglichen mit ATF1 zu beobachten.

Für die Gesamtheit aller antralen Follikel ergeben sich in allen Fällen höhere Werte für die Theca interna als für die Granulosa (Verhältnis $\overline{FG}$ zu $\overline{FT}$ 1 : 2 bis 1 : 7). Im Vergleichsovar beträgt das gleiche Verhältnis etwa 1 : 3 (Tabelle 19).

Die für jeweils eine Seite (bis auf Fall Nr. 9 die rechte Seite) errechneten Quotienten der Zellzahlen von Granulosa und Theca interna schwanken für TF zwischen 0,34 und 1,77 und sind in 5 von 7 Fällen größer als 1, d.h., die Zahl der Granulosazellen ist höher als die der Thekazellen, für ATF1 liegen diese Quotienten bis auf Fall Nr. 10 immer unter 1 (0,22 bis 0,97).

Die Quotienten der Zelldichte liegen sowohl für TF als auch für ATF1 stets über dem Wert 1, d.h. die Thekazellen liegen weniger

dicht und sind - eine solide Zellagerung vorausgesetzt - größer als die Granulosazellen. Das gilt auch für die vergleichsweise untersuchten Ovarien. (Tabelle 20)

5.4.3.3.1. Korrelation mit dem Lebensalter (Tabelle 18)

Bei Bestimmung des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten ergibt sich für ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ keine stochastische Abhängigkeit zwischen dem Lebensalter und den errechneten Größen für die Zellzahlen und die Flächen.

5.4.3.3.2. Korrelation mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik (Tabelle 21)

Die mit Abstand höchsten Werte für FT ergeben sich für die 3 Frauen mit der schwersten klinischen Symptomatik. Den niedrigsten Wert weist die Patientin mit der geringsten Androgenisierung auf. Für das gesamte Kollektiv ergibt sich jedoch keine stochastische Abhängigkeit ($p > 0,05$).

Für TZ ergibt sich ebenso wie für FG und für GZ eine stochastische Abhängigkeit, und zwar eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Androgenisierung sowie der Größe der Gesamtflächen einerseits und der Höhe der Gesamtzellzahlen andererseits.

Für $\overline{FT}$, $\overline{FG}$, DTZ und DGZ ist ein derartiger Zusammenhang statistisch nicht belegbar. So finden sich zwar die 3 höchsten Werte für $\overline{FT}$ bei den Frauen mit der zweit-, dritt- und viert-schwersten Androgenisierung, die Patientin mit dem höchsten Schweregrad hat dagegen den niedrigsten Wert für $\overline{FT}$. Bei dieser Patientin findet sich andererseits die höchste Zahl von SLZ. Diese ist nahezu viermal höher als die Zahl der SLZ bei der Patientin mit der zweitstärksten klinischen Symptomatik.

5.4.3.3.3. Korrelation mit der Dauer der klinischen Symptomatik
(Tabelle 22)

Bei Korrelation mit der Dauer der Androgenisierung ist lediglich ein Trend zur Häufung hoher Werte für FT und $\overline{FT}$ bei Frauen mit langdauernder Symptomatik zu erkennen. Dieser ist jedoch nicht stochastisch. So weisen z.B. 2 Frauen mit mehr als zehnjähriger bzw. fünfzehnjähriger Symptomatik niedrigere Werte für FT auf als eine Patientin mit zweijähriger Androgenisierung (Fall Nr. 1). Die Korrelationskoeffizienten für die übrigen morphologischen Strukturen liegen zum Teil erheblich unter denen für FT und $\overline{FT}$.

5.4.3.3.4. Korrelation mit den Gonadotropinwerten (FSH, LH, LH/FSH, $LH\Delta 2$) (Tabellen 23, 24, 25, 26)

Die beiden Patientinnen (Fall Nr. 1 und Nr. 3), bei denen SLZ nachgewiesen wurden, sind diejenigen mit dem niedrigsten FSH basal. Für die übrigen Größen ergeben sich bei Korrelation mit dem FSH basal Koeffizienten, welche einen stochastischen Zusammenhang nicht erkennen lassen. Für TZ ergibt sich lediglich ein Trend zu hohen Werten bei niedrigem FSH basal und umgekehrt ($r_s = -0,65$) und für DGZ finden sich hohe Werte bei hohem FSH basal und umgekehrt ($r_s = +0,58$).

Bei Sortierung der Daten nach der Höhe des LH basal ergeben sich für die 7 verwertbaren Fälle keine statistischen Zusammenhänge auf dem gewählten Signifikanzniveau.

Für DGZ zeichnet sich bei Korrelation mit LH basal ein umgekehrter Trend ab wie bei FSH basal. Hier findet sich ein negativer Korrelationskoeffizient: Die Dichte der Granulosazellen ist bei hohem LH basal geringer als bei niedrigen Werten.

Die beiden Patientinnen mit stromaler Hyperthekose zeigen eine erhebliche Diskrepanz des LH basal (12,3 vs. 3,3 ng/ml).

Lediglich für DGZ ergibt sich bei Testung auf zweiseitige Abhängigkeit eine stochastisches und zwar negative Korrelation ($r_S = -0,80$) mit dem LH/FSH-Quotienten.

Bei der Korrelation mit dem LH Δ 2 findet sich für die verschiedenen morphologischen Parameter keine stochastische Abhängigkeit.

5.4.3.3.5. Korrelation mit T peripher (Tabelle 27)

Bei Korrelation mit dem T peripher zeigt sich eine positive Korrelation mit dem FG/FT-Quotienten. Die beiden Patientinnen mit stromaler Hyperthekose zeigen das zweit- bzw. vierthöchste T peripher.

5.4.3.3.6. Korrelation mit A peripher (Tabelle 28)

Es findet sich eine stochastisch negative Korrelation mit dem $\overline{FT}$ ($r_S = -0,85$).

5.4.3.3.7. Korrelation mit E1 und E2 peripher (Tabellen 29,30)

Die Werte für E1 peripher korrelieren negativ mit DTZ. Die Werte für E2 peripher korrelieren positiv mit $\overline{FT}$.

5.4.3.3.8. Korrelation mit fT (Tabelle 31)

Das fT korreliert stochastisch mit FT, TZ, FG und GZ; die Korrelation ist für alle Größen positiv.

5.4.3.3.9. Korrelation mit dem GOP-T (Tabelle 32)

Bei Korrelation mit dem T-Gradienten zwischen Ovarvenenblut und peripherem Blut wurden jeweils gleichseitige Hormondaten und morphologische Befunde verglichen. Für GOP-T ergibt sich eine stochastische negative Korrelation für DTZ, was auf einen Zusammenhang zwischen der Menge des in einem Ovar gebildeten T und der Größe der Thekazellen hinweist ($r_S = -0,70$). Bei $\overline{FG}$ ergibt sich lediglich ein Trend zur Häufung hoher Werte bei hohem GOP-T.

Die beiden Patientinnen mit stromaler Hyperthekose haben etwa gleich hohe Werte für GOP-T, sie liegen auf Rang 6 und 7.

5.4.3.3.10. Korrelation mit dem GOP-A (Tabelle 33)

Die Meßdaten für die Flächen und Zellzahlen zeigen keine Korrelation mit dem GOP-A. Die beiden Frauen mit stromaler Hyperthekose rangieren auf Platz 7 und 8.

5.4.3.3.11. Korrelation mit GOP-Androgene (Tabelle 34)

Für die Summe der Gradienten von T, DHT, A und DHEA ergibt sich eine positive Korrelation für $\overline{FT}$ und $\overline{FG}$, diese Korrelation ist stochastisch für ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. Die Korrelationskoeffizienten betragen + 0,73 und + 0,77.

Auch für diese Korrelationen wurden jeweils unilaterale hormonelle und morphologische Daten berücksichtigt.

5.4.3.3.12. Korrelation mit der Herkunft der Androgene

Bei Gegenüberstellung von Patientinnen mit überwiegend ovarieller und gemischter (ovarieller und adrenaler) Hyperandrogenämie ergeben sich Durchschnittswerte für die Flächen und Zellzahlen, die für keinen der morphologischen Parameter stärker differieren als dies bei der Korrelation mit anderen klinisch-endokrinologischen Daten der Fall ist.

5.4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse der quantitativen morphologischen Untersuchungen (Tabellen 35, 36)

Der Seitenvergleich der gewonnenen Daten ergibt für die einzelnen Strukturen und für die verschiedenen Fälle zum Teil erhebliche Unterschiede. Diese sind für die T.alb. sowie für die Zellzahlen und die Flächen höher als für die Follikel und ihre Residuen.

Die Durchschnittsflächen der Granulosa sind meist kleiner als die der Theca interna. Das Verhältnis verschiebt sich von den TF zu den ATF1 zugunsten der Theca interna. Die Durchschnittsfläche der Theca interna ist in den meisten Fällen am größten bei den ATF1, die Unterschiede gegenüber TF sind erheblich, die gegenüber ATF2 gering.

Für die Gesamtheit der antralen Follikel schwankt das Flächenverhältnis von $\overline{FG}$ zu $\overline{FT}$ zwischen 1 : 2 und 1 : 7.

Die Zahl der Granulosazellen ist in den TF höher, in den ATF1

niedriger als die der Thekazellen.

Die Thekazellen sind im Durchschnitt in allen Fällen größer als die Granulosazellen, dies gilt für TF und ATF1.

Die Werte der zum Vergleich untersuchten Ovarien (chronische Anovulation bei hormonaler Kontrazeption) liegen bei den Follikeln und Follikelresiduen außerhalb oder im unteren Bereich der Spannweite der Werte für androgenisierte Frauen. Bei den Flächen und Zellzahlen sind die Werte dieser Ovarien teils im oberen oder unteren Bereich, teils im mittleren Bereich der Spannweite gelegen.

Die Zahlen für ATF1 zeigen eine stochastische negative Korrelation mit dem Lebensalter. Für AF zeigt sich lediglich trendmäßig eine positive Korrelation mit dem Lebensalter. Nahezu gleichaltrige Frauen weisen stark unterschiedliche Werte für AF auf.

Die Werte für TF, ATF2, der Summe von TF und ATF, AF und für die T.alb. weisen eine stochastische positive Korrelation mit dem Schweregrad der Androgenisierung auf. Trendmäßig ergibt sich eine Häufung von GAF bei Frauen mit schwerer klinischer Symptomatik.

AF besitzen eine stochastische positive Korrelation mit der Dauer der Androgenisierung.

SF und GAF korrelieren trendmäßig negativ mit dem LH basal. Dieser Trend ist bei Korrelationen mit LH/FSH für SF stärker, für GAF schwächer. Für FSH basal ergibt sich kein stochastischer Zusammenhang mit der Zahl von Follikeln und Follikelresiduen. Gleiches gilt für T peripher.

ATF2 und die Summe von TF und ATF sowie die T.alb. zeigen eine positive Korrelation mit dem fT.

TF, ATF1 und die Summe von TF und ATF korrelieren negativ mit dem GOP-A.

Frauen mit überwiegend ovarieller Hyperandrogenämie besitzen eine erheblich dickere T.alb. als Frauen mit verstärkter Androgenproduktion in Ovarien und Nebennieren.

TZ, GZ und FG korrelieren stochastisch positiv mit der Schwere der Androgenisierung. Für FT ergibt sich lediglich ein Trend in der gleichen Richtung.

Ein stochastischer Zusammenhang zwischen Zellzahlen und Flächen von Granulosa und Theca interna und der Dauer der Androgenisierung ergibt sich nicht.

TZ zeigt eine negative, DGZ eine positive trendmäßige Abhängigkeit von FSH basal, das FSH basal ist am niedrigsten bei den Frauen mit stromaler Hyperthekose.

DGZ zeigt eine trendmäßige negative Korrelation mit LH basal und eine stochastische negative Korrelation mit LH/FSH.

Weder trendmäßig noch stochastisch ist eine Abhängigkeit der Flächen und Zellzahlen von LH Δ 2 erkennbar.

T peripher korreliert positiv mit dem FG/FT-Quotienten.

Die Werte für FT zeigen eine positive Korrelation mit denen für FT, TZ, FG und GZ.

DTZ korreliert stochastisch negativ mit E1 peripher und GOP-T. $\overline{FT}$ und $\overline{FG}$ zeigen eine positive stochastische Abhängigkeit von GOP-Androgenen. Für $\overline{FT}$ ergibt sich eine positive Korrelation mit E2 peripher sowie eine negative Korrelation mit A peripher.

6. Diskussion

6.1. Makroskopische Befunde

Die Normalgröße eines Ovars einer geschlechtsreifen Frau wird in der Literatur mit 3,8 x 2,0 x 1,2 cm (JONES, 1962) angegeben. Als "normale" Ovarien verwandte HUGHESDON (1982) in seiner Kontrollserie solche bis zu einer Größe von 3,5 x 1,5 cm (Schnittfläche). Die von uns untersuchten Ovarien einer nicht androgenisierten Frau waren 3,8 x 3,1 x 1,5 cm groß.

Die zur Verfügung stehenden Ovarien androgenisierter Frauen waren zwischen 5,2 x 3,5 x 2,0 cm und 3,0 x 2,2 x 2,0 cm groß, von 7 Frauen waren das Ovar bzw. die Ovarien größer als die von HUGHESDON (1982) untersuchten Kontroll ovarien.

Da von 11 untersuchten Fällen nur bei 8 eine ein- bzw. beidseitige Oophorektomie vorgenommen wurde und uns in der Mehrzahl nur Keilexzisate zur Verfügung standen, verzichteten wir auf eine Korrelation der Ovargröße mit den klinisch-endokrinologischen Daten. Dies wurde von SCHULZE-HAGEN (1983) mit durch Laparoskopien und -tomien erhobenen makroskopischen Ovarbefunden versucht, führte aber im Gegensatz zu den Untersuchungen von VAN LOOK (1981) und RAJ et al. (1977) zu keinen verwertbaren statistischen Ergebnissen.

Die Durchmesser der antralen Follikel betrugen maximal 10 mm, in den meisten Fällen war der maximale Durchmesser 4 - 6 mm; dies sind Befunde, die mit den meisten Angaben in der Literatur übereinstimmen (HOFMANN, 1975; GOVAN und BLACK, 1981;

HUGHESDON, 1982) und darauf hindeuten, daß die Bildung ovulationsfähiger Follikel gestört ist. Der Durchmesser sprungreifer Follikel beträgt nach WATZKA (1957) zwischen 13 mm und 22 mm. Follikelzysten finden sich also in diesen Ovarien nicht, von solchen wird in der Literatur erst bei Durchmessern ab 25 mm (KEMPSON und HENDRICKSON, 1978) oder ab 30 mm (CZERNOBILSKY, 1982) gesprochen.

Die Bezeichnung der Ovarien als "polyzystische" ist daher irreführend, weil das Wesen der Störung nicht in der Bildung von Zysten besteht, sondern vielmehr in dem vermehrten Vorhandensein antraler Follikel, die die Größe sprungreifer Follikel meist nicht erreichen.

6.2. Lichtmikroskopische Befunde (vgl. Tabellen 35, 36)

6.2.1. Ovarialbefunde androgenisierter Frauen mit "PCO"

Eine Verbreiterung der T.alb. wird von vielen Autoren als konstantestes morphologisches Merkmal der Ovarien androgenisierter Frauen geschildert. Häufig wird auf die wechselnde Breite dieser Schicht in den einzelnen Ovarien hingewiesen, ein Befund, der auch an unserem Material festzustellen ist.

Untersuchungen von GOVAN und BLACK (1981) ergaben eine negative Korrelation zwischen der Zahl der PF und der Breite der T.alb., möglicherweise gehen die in der T.alb. eingeschlossenen PF infolge trophischer Störungen zugrunde (GOVAN und BLACK, 1981).

Unsere quantitativen Auswertungen ergaben zwar eine positive Korrelation der Stärke der T.alb. mit dem Schweregrad der

klinischen Symptomatik sowie mit der Höhe des $\overline{fT}$, die Zahl der PF läßt jedoch keine Abhängigkeit von diesen beiden Parametern und auch anderen klinisch-endokrinologischen Daten erkennen. Dies könnte ein Hinweis auf für uns nicht faßbare individual-spezifische Ursachen sein. Auch konnten wir eine Korrelation der PF mit dem Lebensalter, wie sie bei normalen Frauen besteht (BLOCK, 1952), in unserem Material nicht nachweisen.

Die beschleunigte Reifung von Follikeln bei STEIN-LEVENTHAL-Ovarien (HUGHESDON, 1982) äußert sich nicht in einem vorzeitigen Verschwinden aller PF, und auch in unserem Kollektiv lassen sich bei den älteren Frauen noch PF in größerer Zahl feststellen.

STANGE (1957) fand bei Frauen mit primärer Amenorrhoe die Zahl der PF vermindert und die der degenerierenden Oozyten erhöht. In unserem Kollektiv war nur die jüngste Patientin amenorrhöisch, sie weist sehr niedrige Werte für PF auf, dies gilt aber auch für die beiden nächstjüngeren Frauen. Die von HUGHESDON (1982) beobachtete Zunahme von Primär- gegenüber Primordialfollikeln beim STEIN-LEVENTHAL-Syndrom haben wir an unserem Material nicht überprüft.

Die Korrelation der Zahl der SF mit den klinisch-endokrinologischen Daten ergibt keinen verwertbaren Zusammenhang. Die Zahl der SF ist in unserem Kollektiv niedriger als die Zahl der PF, was mit den Ergebnissen anderer Autoren sowohl für "PCO" (HUGHESDON, 1982) als auch für normale Ovarien (BLOCK, 1952; WATZKA, 1957) in Einklang steht. HUGHESDON (1982) fand in STEIN-LEVENTHAL-Ovarien die SF vermehrt. Im Gegensatz dazu fand CSABA (1963) in "PCO" die Zahl von PF und SF vermindert.

Der Zusammenhang von hohen Zahlen von TF, ATF2, der Summe von TF und ATF und größerer Dicke der T.alb. mit der Schwere der kli-

nischen Symptomatik wird unterstrichen durch die niedrigen Werte für diese Strukturen bei den untersuchten Vergleichsovarien. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen mehrerer, zum Teil auch neuerer Arbeiten (GOLDZIEHER und GREEN, 1962; JUDD et al., 1973; KIM et al., 1979; SCHWARTZ, 1981). BERGER et al. (1975) unterscheiden zwei Typen von Ovarien bei androgenisierten Frauen: das "typische polyzystische Ovar" (Typ I) mit ausgeprägter Volumenzunahme und zahlreichen antralen Follikeln und das "atypische polyzystische Ovar" (Typ II) mit keiner oder nur geringer Volumenzunahme und ohne "Follikelzysten". Typ I und Typ II unterscheiden sich nicht in der klinischen Symptomatik. Die Ergebnisse von BERGER et al. (1975) basieren nicht auf einer quantitativen Auswertung der morphologischen Ovarveränderungen.

Nach BOTELLA-LLUSIA (1979) korreliert nur das Ausmaß der stromalen und follikulären Hyperthekose sowie die Stärke der T.aib. mit der klinischen Symptomatik (Virilisierung), während die Zahlen der antralen und auch die der atretischen Follikel bei androgenisierten Frauen mit und ohne Virilisierung nicht differieren.

Kritisch gewertet werden muß die fehlende Korrelation zwischen ATF1 und der klinischen Symptomatik, da bei dieser Follikelart im Gegensatz zu ATF2 die Granulosa zumindest teilweise erhalten ist und für die endokrine Funktion der Follikel Bedeutung besitzt (WILSON et al., 1979).

Neben der Korrelation mit der Schwere der klinischen Symptomatik fanden wir für ATF2 und die Summe von TF und ATF auch noch eine Korrelation mit dem fT, nicht aber mit dem T peripher. Eine Erklärung dafür bieten möglicherweise die Untersuchungen von AIMAN et al. (1978), die aufgrund der starken Schwankungen des T peripher eine Korrelation zwischen der Produktionsrate und der Androgenisierung für sinnvoller halten. Es ist nicht auszuschließen, daß das fT weniger starken

Schwankungen unterworfen ist. Andererseits ist zu erwägen, ob nicht die Vermehrung von Follikeln ebenso wie die Fibrose der T.alb. eine Folge des erhöhten T ist. In diesem Fall wäre die Höhe des fT als biologisch relevante Größe und nicht das Gesamt-T im Serum entscheidend, dies besonders, da man in einem Teil der Fälle von einer extraovariellen Androgen- bzw. T-produktion ausgehen kann.

Die gegenwärtige Diskussion um die Pathogenese des "polyzystischen Ovars" bezieht sich auf den zuletzt genannten Punkt. YEN (1980) vermutet eine primäre adrenale Hyperandrogenämie als Voraussetzung für die Entstehung der "polyzystischen Ovarien", in deren Folge allerdings im Ovar selbst eine verstärkte Androgenbildung stattfinden würde.

Durch GREENBLATT und MAHESH (1976) wurde die Induzierbarkeit von "PCO" durch extragonadale und speziell auch exogene Androgene belegt. Andererseits kann kein Zweifel daran bestehen, daß die antralen Follikel eine eigene endokrine Funktion besitzen. Dies gilt im besonderen bei "PCO" für Zellen der Theca interna.

Die Zahl der Theca interna-Zellen übersteigt in den meisten Fällen von STEIN-LEVENTHAL-Syndrom erheblich die der freien Stromaluteinzellen. Dies zeigt sich an unserem Material, ist aber ebenso den Untersuchungen anderer Autoren zu entnehmen. Die Steroidsynthese des Ovars scheint also ganz überwiegend follikulären Ursprungs zu sein. Von daher ist der Versuch, eine kausale Beziehung zwischen dem T peripher und der Zahl der antralen Follikel herzustellen, berechtigt.

Zu erwarten war der fehlende Zusammenhang zwischen den Zahlen der antralen Follikel und dem FSH, da dieses Hormon beim STEIN-

LEVENTHAL-Syndrom normal oder gering erniedrigt ist und daher keine besondere induktive Wirkung auf die von uns untersuchten morphologischen Veränderungen zu vermuten war.

Beim LH dagegen überrascht das Fehlen eines statistischen Zusammenhanges. Vielleicht ist die bekannt starke Fluktuation der LH-Werte bei Frauen mit "PCO" dafür verantwortlich (BERGER et al., 1975; YEN et al., 1970): da die Gonadotropine jeweils nur einmal gemessen wurden, stellen diese Werte möglicherweise keine zuverlässigen Parameter für die Korrelation mit den morphologischen Daten dar.

Das Vorhandensein einer verbreiterten Theca interna in antralen Follikeln bei "PCO" gegenüber normalen Ovarien nicht androgenisierter Frauen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. WESTMAN et al. (1955), LEVENTHAL und SCOMMEGNA (1963), CSABA (1963), GREEN und GOLDZIEHER (1965) und HOFMANN (1975) sehen bei Ovarien androgenisierter und nicht androgenisierter Frauen keine unterschiedliche Theca interna-Fläche. SHIPPEL (1955), STANGE (1957), GEMZELL et al. (1959), JONES (1962), GREENBLATT und MAHESH (1976), BAIRD (1978), BOTELLA-LLUSIA (1979) und GOVAN und BLACK (1981) dagegen halten eine Hyperplasie der Theca interna für ein charakteristisches Merkmal der "PCO". Die Beurteilung der Theca externa unterbleibt in vielen Untersuchungen. GOVAN und BLACK (1981) bezeichnen sie bei Follikeln über 5 mm Durchmesser als hypoplastisch, während BAIRD (1978) und GREENBLATT und MAHESH (1976) eine Vergrößerung dieser Schicht beobachten.

Diese widersprüchlichen Aussagen lassen vermuten, daß die Unterschiede in vielen Fällen nur gering sind und daß die Vergrößerung der Theca interna durch Volumenzunahme und/oder Hyperplasie kein Spezifikum der "PCO" darstellt. Unsere

Resultate unterstützen diese These: Bei unseren Vergleichsovarien liegen die Werte für die Gesamtflächen der Theca interna (TF) und die Gesamtzellzahl dieser Schicht (TZ) im mittleren Bereich der für die Ovarien der androgenisierten Frauen ermittelten Werte. Die Zelldichte der Theca interna und der Granulosa ist in den Ovarien bei langjähriger steroidaler Kontrazeption am höchsten.

Untersuchungen von GREEN und GOLDZIEHER (1965) ergaben eine Zunahme der Theca interna-Fläche mit fortschreitender Auflösung der Granulosa. Bei unseren planimetrischen Messungen trifft dies nur mit Einschränkung zu: die Follikel mit der größten Theca interna sind diejenigen mit partieller Auflösung der Granulosa (ATF1). Die Theca interna ist sowohl bei TF als auch in Follikeln mit vollständiger Zerstörung der Granulosa (ATF2) in den meisten Fällen kleiner als die der Follikel mit beginnender Auflösung der Granulosa.

In den antralen Follikeln aller untersuchten Ovarien ist die Fläche der Theca interna größer als die der Granulosa, ein Befund, der mit den Ergebnissen von GOVAN und BLACK (1981) in Übereinstimmung steht. Bei den "PCO" ist das Verhältnis teilweise stärker zugunsten der Theca interna verschoben (bis zu 1 : 7) als bei den Vergleichsovarien (1 : 3). GEMZELL et al. (1959) stellten eine "prothekale Reaktion" bei 2 von 3 Patientinnengruppen mit Hirsutismus, Mensesstörungen und Erhöhung der 17-Ketosteroide im Urin fest, während Patientinnen, die nur Hirsutismus aufwiesen, eine solche Reaktion nicht erkennen ließen. Nach SHIPPEL (1955) ist unter "prothekaler Reaktion" das Auftreten zytoplasmareicher, plumper Zellen der Theca externa mit Mitosehäufung zu verstehen. Bei unseren planimetrischen Messungen wurden diese Zellen, sobald sie eine Abrundung des Zellleibs erkennen ließen, der Theca interna zugerechnet.

Die Dichte der Theca interna-Zellen (DTZ) korreliert negativ mit dem GOP-T; das kann bedeuten, daß in den Ovarien mit starker T-Bildung die Zellen der Theca interna voluminöser sind als in denen mit geringer T-Produktion.

Obleich die sezernierte Menge anderer Androgene (A und DHEA) wesentlich höher ist als die von T, sind keine verwertbaren Zusammenhänge mit diesen Hormonen und der Zelldichte der Theca interna zu erkennen. Die DTZ korreliert lediglich signifikant negativ mit dem peripheren El. Diese Korrelation erklärt sich möglicherweise indirekt über die periphere Konversion von Androgenen.

Die tendenziell positive Korrelation zwischen FSH und der Granulosazelldichte (DGZ) sowie die tendenziell negative Korrelation zwischen LH und DGZ, ferner die signifikante negative Korrelation zwischen LH/FSH und DGZ spiegeln möglicherweise die proliferative Wirkung von FSH und die luteinisierende Wirkung von LH auf die Granulosazellen wider. Ein vergleichbarer Zusammenhang zwischen den Gonadotropinen und DTZ ist an unseren Ergebnissen nicht feststellbar.

Zwischen der Gesamtzahl der Theca interna-Zellen (TZ) und dem Schweregrad der klinischen Symptomatik besteht eine positive Korrelation, für die Gesamtfläche der Theca interna (FT) ergibt sich lediglich ein gleichgerichteter Trend. Das Zusammentreffen von schwerer klinischer Symptomatik mit hoher Gesamtzahl der Thekazellen, einer relativ kurzlebigen Struktur, läßt auf eine gewisse Konstanz dieser Größe im Verlauf der Follikelreifung und vorzeitigen Follikelatresie schließen.

Ebenfalls positiv korrelieren die Gesamtfläche und -zahl der Granulosazellen (FG und GZ) mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik, obgleich die Granulosazellen für eine vermehrte

Androgenbildung in "PCO" wahrscheinlich nicht verantwortlich sind (MC NATTY et al., 1980). Da Östrogene das Follikelwachstum und die Proliferation von Granulosazellen fördern (GOLDENBERG et al., 1972), besteht möglicherweise ein Zusammenhang von hohen peripheren Östrogenwerten und Granulosazellzahlen und -flächen. Wahrscheinlich sind die hohen Werte für FG und GZ aber nur Ausdruck eines statistischen Zusammenhangs zwischen Schwere der klinischen Symptomatik und Zahl der antralen Follikel. Gleiches gilt für FT und TZ.

Eine Beziehung zwischen den Zellflächen und Zellzahlen von Theca interna und Granulosa sowie dem Verhältnis Granulosa- zu Theca-Zellfläche (FG/FT) und der Dauer der klinischen Symptomatik ist an unseren Daten nicht ablesbar. Einen solchen Zusammenhang beschreibt SHIPPEL (1955): nämlich eine phasenweise Verschiebung des Verhältnisses von Granulosa und Theca interna zugunsten der Theca mit zunehmender Krankheitsdauer (Übergang einer frühen Granulosa-Theca-synergistischen Phase in eine späte Theca-Dominanzphase).

Die positive Korrelation zwischen dem fT und den Werten für Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen von Theca interna und Granulosa ist wie der schon erwähnte Zusammenhang mit den ATF2 und der Summe von TF und ATF als Folge des biologisch aktiven T-Spiegels und nicht als dessen Ursache zu werten. Diese Vermutungen stehen im Einklang mit den Untersuchungen von GREENBLATT und MAHESH (1976), die belegen, daß die verstärkte Bildung antraler Follikel und deren vorzeitige Atresie - bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. Hypothyreose, CUSHING-Syndrom, androgenbildenden Tumoren etc., welche mit einer Erhöhung des fT einhergehen, auftreten können. Dabei spielt die Herkunft der Androgene offensichtlich keine Rolle, was sich in den geringen Differenzen der Werte für die antralen Follikel, FT, FG, TZ und GZ bei unseren Fällen mit ovarieller oder gemischter Hyperandrogenämie ausdrückt. Zwischen den Durchschnittsflächen von Theca interna und Granulosa (FT, FG) und der Summe aller im jeweiligen Ovar gebildeten Andro-

gene (GOP-Androgene) besteht eine signifikante positive Korrelation. Dies ist ein Hinweis auf die Bedeutung beider Zellsysteme für die Steroidproduktion. Solch ein Zusammenhang ist nur für die Durchschnittsflächen, nicht aber für die Gesamtflächen der Granulosa und Theca interna zu erkennen und möglicherweise ein Ausdruck für die dominierende Rolle der großen antralen Follikel bei der ovariellen Steroidproduktion (LLOYD et al., 1971).

Das A peripher korreliert negativ mit dem FT. Diese widersprüchliche Korrelation ist angesichts der besonderen Bedeutung des A als ovarielles Sekretionsprodukt (MIKHAIL, 1967; ECKSTEIN, 1977) enttäuschend. Da das Verhältnis von A und Östrogenen bei Frauen mit "PCO" sowohl im peripheren Blut (DE VANE, 1975) als auch im Ovarvenenblut (KIRSCHNER et al., 1971) und in der Follikelflüssigkeit antraler Follikel (MC NATTY et al. 1980) erhöht ist, wäre eine positive Korrelation zwischen A und FT sowie TZ und eine negative Korrelation zwischen A und DTZ zu erwarten gewesen.

Solche schwer zu deutenden Ergebnisse machen die Problematik einer Korrelation endokrinologischer und morphologischer Parameter deutlich. Die morphologischen Merkmale endokrin aktiver Zellen sind Ausdruck für deren allgemeine synthetische und sekretorische Aktivität, deshalb ist eine Korrelation von Morphologie und Sekretionsprodukt nur dann aussichtsreich, wenn die verwandten Hormonwerte für die synthetische und sekretorische Zellaktivität repräsentativ sind. Das trifft nicht zu, wenn Präkursoren oder andere nicht gemessene Steroide in wesentlich höheren Mengen und in einem inkonstanten Verhältnis zu den gemessenen Hormonen sezerniert werden.

In der Literatur finden sich sehr kontroverse Angaben über den Anteil ovarieller und adrenaler Androgene bei Hyperandrogenämie (KIRSCHNER et al., 1976; MOLTZ, 1982). Hier wird deutlich, daß der relative Anteil der im Ovar gebildeten Steroide (Androgene)

im Einzelfall sehr unterschiedlich und schwer zu bestimmen ist, was Auswirkungen auf die Untersuchung der endokrinen Relevanz morphologischer Merkmale hat.

Dies gilt ebenso für die Uneinheitlichkeit bioptischer Befunde in Ovarien und Nebennieren bei Hyperandrogenämie: so fanden BENEDICT et al. (1962) bei entsprechender Untersuchung nur in einem Teil der Fälle von stromaler Hyperthekose des Ovars eine noduläre Hyperplasie der NNR.

Werden die im peripheren Blut gemessenen Steroidwerte für die Korrelation mit den morphologischen Parametern verwendet, kann durch eine periphere Konversion von im Ovar gebildeten Steroiden eine Gegenüberstellung von endokrinologischen und morphologischen Daten verfälscht werden. So werden z.B. 10% bis 50% der gesamten peripheren Östrogene von prämenopausalen Frauen auf eine periphere Konversion von A zu E₁ zurückgeführt (SIITERI und MAC DONALD, 1973).

Ferner stellen die bei der selektiven Katheterisierung von Ovarvenen gewonnenen Hormondaten (von methodischen Problemen wie z.B. ungewollte Gewinnung von Mischblut einmal ganz abgesehen) kein quantitatives Maß für die sekretorische Aktivität des Ovars dar, sondern sind lediglich als semiquantitative Größen zu werten (MOLTZ, 1982).

Widersprüchlich wie auch die Angaben in der Literatur über den Ort und die Menge der T-Synthese sind unsere Ergebnisse bezüglich des T peripher: das T peripher korreliert positiv mit dem Quotienten FG/FT. Die Bedeutung dieses Ergebnisses können wir nicht erklären, insbesondere wenn man berücksichtigt, daß eine Korrelation zwischen T peripher und der Zahl der Follikel mit vollständiger oder partieller Granulosa nicht gefunden wurde.

Ältere Untersuchungen über den Ort der T-Synthese im normalen

Ovar (HAMMERSTEIN et al., 1964; RYAN und SMITH, 1965; RICE und SAVARD, 1966; SAVARD et al, 1969) stellen eine fehlende oder nur geringe T-Sekretion durch follikuläre Zellen mit Überwiegen der T-Produktion im ovariellen Stroma fest.

Andere mit enzym(histo)chemischen Methoden erarbeitete Befunde weisen auf eine abnorme T-Produktion der follikulären, besonders der Theca interna-Zellen hin:

AXELROD und GOLDZIEHER (1962) fanden in Ovarien androgenisierter Frauen einen Defekt der 3-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase sowie einen Defekt der 17-Hydroxysteroid-Dehydrogenase. ABRAHAM und BUSTER (1976) fanden Hinweise für einen C-17-20-Desmolase-Mangel bei 2 Frauen mit "PCO".

Biochemische Untersuchungen von MC NATTY et al. (1980) ergaben, daß die Follikelflüssigkeit in "PCO" einen um das 30- bis 200-fache höheren T-Spiegel enthält als die normalen Ovarien, und daß die Theca interna 2- bis 6-mal mehr, das ovarielle Stroma 49- bis 250-mal mehr T produzieren als die Strukturen in normalen Ovarien.

WILSON et al. (1979) ermittelten dagegen eine dem normalen Ovar vergleichbare Steroidproduktion in Gewebekulturen von Follikelzellen androgenisierter Frauen; die Granulosazellen produzieren P und wenig oder keine Östrogene und Androgene, die Thekazellen dagegen viel P und A, dagegen mäßig T, DHEA und sehr kleine Mengen von E1 und E2. Bis auf einen Fall von stromaler Hyperthekose wurde im Stroma nur eine geringe Steroidproduktion gefunden.

Durch exogene Zufuhr von FSH konnten ERICKSON et al. (1979) in vivo und in vitro eine Normalisierung der Östrogensynthese von "PCO" erzielen. Dies unterstützt die Auffassung, daß in "PCO" kein primärer, sondern ein sekundärer Defekt aro-

omatisierender Enzyme vorliegt, welcher durch eine inadäquate FSH-Stimulation der Follikel bedingt ist.

Fehlende Korrelation der Werte für E1 und E2 im peripheren Blut mit morphologischen Parametern von Granulosazellen und Korrelation dieser Werte mit thekalen Strukturen (negative Korrelation von E1 mit DTZ, positive Korrelation von E2 mit $\overline{FT}$) besitzen in diesem Zusammenhang wenig Aussagekraft, da der größte Teil dieser Hormone durch periphere Konversion entstanden sein dürfte und die morphologischen Parameter daher eher die androgenbildende Potenz der oben angesprochenen Strukturen widerspiegeln. Östrogenwerte im Ovarvenenblut standen für die Korrelation nicht zur Verfügung.

Die bereits erwähnte signifikante negative Korrelation zwischen DGZ und dem LH/FSH-Quotienten stellt eine morphologische Untermauerung der Auffassung von YEN (1980) dar, welcher aufgrund intensiver Untersuchungen seiner Arbeitsgruppe die Ansicht vertritt, daß nicht ein inhärenter Enzymdefekt, sondern eine inadäquate gonadotrope Stimulation, meßbar in Form eines abnorm hohen LH/FSH-Quotienten, die Ursache für das (durch exogene FSH-Zufuhr reversible) Aromatisierungsdefizit der ovariellen Follikel darstellt.

Aufgrund unserer widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich der Korrelation von endokrinologischen und quantitativen morphologischen Daten lassen sich keine klaren Aussagen über die endokrine Funktion des follikulären Apparates formulieren.

Angesichts der erwähnten vielfältigen Probleme der Bestimmung der Steroidhormone im peripheren und Ovarvenenblut ist verständlich, daß durch die einmalige Bestimmung selbst zahlreicher Hormone die endokrine Aktivität der steroidaktiven Follikelzellen, eingedenk

der Komplexität der zugrunde liegenden Störung, nur unzureichend und nicht quantitativ erfaßt werden kann.

Anders ist es mit den durch Hyperandrogenämie hervorgerufenen Folgeveränderungen am Ovar, die, ebenso wie die klinische Symptomatik, unabhängig von der Herkunft der Androgene durch die am stärksten biologisch wirksamen Androgene, wie z.B. dem FT, bestimmt zu werden scheinen.

Befunde wie das Zusammentreffen von hohen Zahlen von Tertiärfollikeln und antralen Follikeln in Atresie sowie größerer Dicke der T.alb. mit schwerer klinischer Symptomatik und hohem FT und die vergleichsweise niedrigen Werte für diese Strukturen bei den Vergleichsovarien erweisen sich als in diesem Sinne verwertbar.

6.2.2. Ovarialbefunde androgenisierter Frauen mit "PCO" und SLZ

In den Ovarien von 6 Frauen unseres Untersuchungsmaterials fanden sich SLZ. In 4 Fällen war deren Zahl jedoch nur gering, zum Teil ließen sich diese Zellen nur in Semidünnschnitten identifizieren. Die beiden Frauen mit einer großen Zahl von SLZ waren 15 und 24 Jahre alt, die klinischen Symptome bestanden seit 2 und 8 Jahren.

Das disseminierte Auftreten der SLZ im hyperplastischen ovariellen Stroma und teilweise im neugebildeten lockeren Bindegewebe nach Follikelatresie (letzteres besonders im Fall Nr.1) läßt an der Entstehung aller SLZ aus der Theca interna zweifeln.

Der Auffassung von HUGHESDON (1982), es handele sich bei der stromalen Hyperthekose um ein spätes Stadium im Krankheitsverlauf von Frauen mit "PCO", können wir aufgrund unserer Befunde nicht zustimmen: die Frauen mit der größten Zahl von SLZ sind die jüngste und

die drittjüngste im Kollektiv und zeigen eine sehr unterschiedliche Krankheitsdauer.

Aufgrund ihres unterschiedlichen lichtmikroskopischen Aspektes lassen sich drei verschiedene Typen von SLZ abgrenzen (vgl. S. 45).

Eine unterschiedliche endokrine Aktivität von Typ I und II der SLZ kann nicht angenommen werden, da der Lipoidgehalt endokrin aktiver Zellen von Ovar und NNR ein organtypisches Merkmal und nicht eine Aussage über das Maß der Steroidproduktion darstellt. Bei Typ III kann aufgrund der degenerativen Veränderungen des Zellkernes - analog zu vergleichbaren Veränderungen des Gelbkörpers - auf eine Reduktion bzw. das Fehlen der endokrinen Aktivität geschlossen werden.

In Fall Nr. 1 waren fast ausschließlich SLZ von Typ I zu finden, während im Fall Nr. 3 deutlich der Typ II überwog, in geringer Zahl waren hier auch Typ I und III zu finden.

Die Ähnlichkeit dieser Zellen mit denen der Theca interna einerseits und denen der NNR andererseits legt die Vermutung nahe, daß jeweils ein Zelltyp mit der Synthese differenter in den entsprechenden Organen synthetisierter Steroide korreliert ist.

Der Versuch, die verschiedenen Typen von SLZ mit dem im Ovarvenenblut der ipsilateralen Seite gewonnenen DS, einem hauptsächlich in der Nebenniere gebildeten Androgen, in Beziehung zu setzen, ergibt für den Fall Nr. 3 mit Überwiegen der SLZ vom Typ II eine höhere DS-Konzentration als im Fall Nr. 1, der zwar eine wesentlich höhere SLZ-Zahl aufweist, die jedoch nahezu ausschließlich dem Typ I zugerechnet werden müssen (im Fall Nr. 1: 603,71 SLZ/cm², im Fall Nr. 3 140,28 SLZ/cm²; Hormonwerte vgl. Tabelle 2).

Insgesamt ist aber wegen der geringen Zahl der uns zur Verfügung stehenden Ovarien mit stromaler Hyperthekose und der Problematik der Hormongewinnung durch selektive Katheterisierung eine befriedigende Aussage über die endokrine Funktion der SLZ mit unterschiedlichen lichtmikroskopischen Merkmalen nicht möglich.

Die Gegenüberstellung der übrigen Hormondaten der 2 Fälle mit stromaler Hyperthekose und der übrigen 8 Fälle ergeben keine verwertbaren Unterschiede. Hierbei wurde auch das Cortisol mit berücksichtigt. Auch die LH-Werte nach LH-RH-Stimulation ergaben weder für die beiden Kollektive noch für die verschiedenen Typen von SLZ statistisch signifikante Unterschiede.

Die klinische Symptomatik ist bei den Frauen mit einer hohen SLZ-Zahl als schwer zu bezeichnen: so wird eine Virilisierung nur bei den beiden Patientinnen mit stromaler Hyperthekose beobachtet. Der Hirsutismus ist in diesen Fällen hochgradig, während nur 2 von 8 Patientinnen ohne ausgeprägte Hyperthekose einen starken Hirsutismus aufweisen, bei diesen Frauen wurden wiederum SLZ, wenn auch in geringerer Zahl, gefunden (Fälle Nr. 9 und 10).

Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der klinischen Symptomatik und einer ausgeprägten stromalen Hyperthekose in "PCO" wird, vor allem auch in der neueren Literatur, häufig beschrieben. Aufgrund der meist starken Androgenisierung prämenopausaler Frauen mit derartigem Ovarialbefund ist - trotz fehlender Korrelation mit zahlreichen endokrinologischen Daten - von einer besonderen androgenbildenden Potenz der SLZ auszugehen.

Aufgrund der fehlenden Korrelation zwischen LH und einer stromalen Hyperthekose ist eine LH-unabhängige Bildung von SLZ oder die Transformation ovarieller Stromazellen zu SLZ bei einer erhöhten LH-

Sensitivität dieser Zellen zu erwägen.

6.2.3. Ovarialbefunde einer nicht androgenisierten Frau mit langjähriger steroidaler oraler Kontrazeption

Die Ovarien der Patientin mit langjähriger Einnahme eines oralen Kontrazeptivums (Ovanon) sind normal groß, und die Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Regressionsstadien liegt zwischen dem 8. und 11. Rang, verglichen mit der Gruppe der 10 androgenisierten Frauen.

Für die Gesamtflächen und die Gesamtzellzahlen von Granulosa und Theca interna ergeben sich Werte im mittleren Bereich.

Die Werte für die Durchschnittsflächen von Granulosa und Theca interna sind bei dieser Frau höher als bei den androgenisierten Frauen. Diese Werte reflektieren ein von der Zahl der Follikel unabhängiges Maß für den einzelnen Follikel und sind möglicherweise Ausdruck einer starken gonadotropen Stimulation.

Die Werte für die T.alb. und für die Theca- und Granulosazellldichte liegen wie die der Follikelzahlen im unteren Bereich der Werte für "PCO".

MAQUEO et al. (1972) berichten über "PCO" ähnliche Ovarialbefunde nach steroidaler Kontrazeption. Dies bezieht sich sowohl auf die Ovarvergrößerung als auch auf die Verbreiterung der T.alb., die Zunahme der Zahl antraler Follikel in Atresie sowie die Zahl atretischer Follikel. Darüberhinaus beschreiben die Autoren eine Reduktion der Sekundärfollikel und der Tertiärfollikel, insbesondere der reifen Formen.

Obwohl die Hormonmedikation 23 Tage vor der Operation abgesetzt wurde, lassen die Werte für längerlebige Strukturen wie ATF, GAF, AF und T.alb. den Schluß zu, daß sich "PCO" nicht grundsätzlich, sondern nur graduell von Ovarialbefunden bei chronischer Anovulation aus anderer Ursache unterscheiden.

7. Zusammenfassung

Durch vergleichende quantitative lichtmikroskopische Untersuchungen an Ovarien von 10 androgenisierten Frauen und einer Frau mit chronischer Anovulation bei langjähriger steroidaler Kontrazeption wurde versucht, die endokrinologische Bedeutung der morphologischen Befunde zu ermitteln.

Dabei wurden die morphologischen Daten klinischen Parametern und verschiedenen Hormonwerten des peripheren und des Ovarvenenblutes, letztere in Form von Gradienten zwischen Ovarvenenblut und peripherem Blut, gegenübergestellt.

Die quantitativen Untersuchungen erfaßten numerisch die Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien, die Durchschnittsdicke der Tunica albuginea, die Zahl der Stromaluteinzellen, die Gesamt- und Durchschnittsflächen von Granulosa und Theca interna der Tertiärfollikel, die Zelldichte von Granulosa und Theca interna und die Quotienten der Flächen von Granulosa und Theca interna.

Signifikanz des Korrelationskoeffizienten nach SPEARMAN wurde für ein $p \leq 0,05$ angenommen.

Für den Schweregrad der klinischen Symptomatik und für das freie Testosteron im peripheren Blut ergibt sich eine positive Korrelation mit der Zahl der Tertiärfollikel ohne Rückbildungszeichen, der antralen Follikel mit aufgelöster Granulosa und mit der Zahl aller antraler Follikel. Dies wird als Ausdruck einer durch die Hyperandrogenämie vermittelten beschleunigten Follikelreifung und Follikelatresie gewertet.

Auch die durchschnittliche Dicke der Tunica albuginea stellt aufgrund

der durchgeführten Untersuchungen ein Maß für den Schweregrad der klinischen Symptomatik und für die Höhe des freien Testosteron im peripheren Blut dar.

Die Zahl der kleineren atretischen Follikel nimmt mit dem Schweregrad und mit der Dauer der klinischen Symptomatik zu.

Auffallend und pathophysiologisch nicht erklärbar erscheint die statistisch negative Korrelation des Gradienten für das Androstendion mit der Zahl von Tertiärfollikeln mit und ohne Regressionszeichen.

Als einziger morphologischer Parameter korreliert (negativ) mit dem Lebensalter der Patientinnen die Zahl der großen antralen Follikel mit beginnender Atresie.

Die positive Korrelation des freien Testosteron und des Schweregrades der klinischen Symptomatik mit den Werten für die Flächen und Zellzahlen von Granulosa und Theca interna der antralen Follikel wird bei fehlender Korrelation derselben klinischen Parameter mit peripheren Werten und Gradienten aller bei der Auswertung berücksichtigter Hormone als hormonal induzierte Veränderung aufgefaßt, deren endokrinologische Relevanz aufgrund der vorliegenden vergleichenden Untersuchungen ungeklärt bleibt.

Die Korrelation von Flächen und Zellzahlen mit den verschiedenen Hormondaten ergibt nur wenige signifikante und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Auch der Versuch, alle verfügbaren Androgenwerte für die Bildung eines Gradienten zu benutzen, führt lediglich für die Durchschnittsflächen von Granulosa und Theca interna zu einer signifikanten Korrelation.

Der einzige morphologische Parameter, welcher mit den Gonadotropinwerten korreliert, ist die Dichte der Granulosazellen in den Tertiär-

follikeln: sie korreliert negativ mit dem Quotienten für LH und FSH.

Die beiden Patientinnen mit stromaler Hyperthekose zeigen den schwersten Androgenisierungsgrad, die Gonadotropinwerte (LH, LH/FSH) differieren jedoch sehr stark.

Die geringe Zahl untersuchter Ovarien erklärt sich aus der Beschränkung auf solche Fälle, von denen sowohl die peripheren Hormonwerte als auch die durch selektive Katheterisierung gewonnenen zur Verfügung standen.

Die hier vorgelegten Befunde sind die Ergebnisse korrelierender endokrinologischer-morphologischer Untersuchungen, welche in dieser Form bisher nicht durchgeführt wurden. Sie bestätigen zum Teil die aufgrund konventioneller semiquantitativer lichtmikroskopischer Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse anderer Autoren, zum Teil stellen sie die in zahlreichen Publikationen geäußerten Ansichten über die Bedeutung morphologischer Ovarialbefunde bei Hyperandrogenämie bzw. bei STEIN-LEVENTHAL-Syndrom in Frage. Sie zeigen außerdem die Grenzen quantifizierender endokrinologisch-morphologischer Untersuchungen. Diese sind einerseits bedingt durch den semiquantitativen Aussagewert durch selektive Katheterisierung gewonnener Hormondaten für die sekretorische Organaktivität, andererseits durch die niedrige Anzahl zur Verfügung stehender Organe und repräsentativer Organproben.

8. Verzeichnis der Abkürzungen

A	: Androstendion
AF	: kleine atretische Follikel
AFT	: atretisierende Tertiärfollikel
ATF1	: Tertiärfollikel mit partieller Auflösung der Granulosa
ATF2	: Tertiärfollikel mit vollständiger Auflösung der Granulosa
CA	: Corpus albicans
CL	: Corpus luteum
DGZ	: Dichte der Granulosazellen
DHEA	: Dehydroepiandrosteron
DHT	: Dihydrotestosteron
DS	: Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DTZ	: Dichte der Thekazellen
E1	: Östron
E2	: 17-Beta-Östradiol
FG	: Fläche der Granulosa
$\overline{FG}$	: mittlere Fläche der Granulosa
fT	: freies Testosteron
FT	: Fläche der Theca interna
$\overline{FT}$	: mittlere Fläche der Theca interna
GAF	: große atretische Follikel
GOP-A	: Androstendion-Gradient zwischen Ovarvenen- und peripherem Blut
GOP-Androgene:	Summe der Gradienten von T, DHT, A und DHEA
GOP-T	: Testosteron-Gradient zwischen Ovarvenen- und peripherem Blut
GZ	: Granulosazellen
LH Δ 2	: LH nach LH-releasing-hormon-Doppelstimulation
P	: 17-Hydroxy-Progesteron
PCO	: polyzystische Ovarien
peripher	: im peripheren Blut gemessen

PF	: Primärfollikel
ovarial	: im Ovarvenenblut gemessen
SF	: Sekundärfollikel
SHBG	: sex hormon binding globulin
SLZ	: Stromaluteinzellen
T	: Testosteron
T.alb.	: Tunica albuginea
TF	: Tertiärfollikel
TZ	: Thekazellen

9. Abbildungen

Abb. 1: STEIN-LEVENTHAL-Syndrom. 35 Jahre alte Frau. Deutlich vergrößerte Ovarien mit glatter weißer Oberfläche und durchschimmernden Tertiärfollikeln (dunkle Flecken); Uterus und Adnexe beidseits; $\times 0,8$.

Abb. 2: Fall Nr. 6. "PCO". Weitgehend glatte weiße Oberfläche mit zahlreichen durchscheinenden antralen Follikeln; (weißer Pfeil: Rupturstelle nach Ovulation); $\times 1,45$.

Abb. 3: Fall Nr. 6. "PCO". Auf der Schnittfläche z.T. stärker fibrosierte Tunica albuginea, multiple antrale Follikel. Junger Gelbkörper mit halskrausenartiger luteinisierte Granulosa; $\times 1,3$.



Abb. 4: Fall Nr. 1. "PCO" mit stromaler Hyperthekose. Tertiärfollikel mit dunkel luteinisierten Theca interna. Intakte Granulosa mit zytoplasmaarmen Zellen. Am unteren Bildrand plump spindelige Zellen der Theca externa. H.E.; x 330.

Abb. 5: Fall Nr. 1. "PCO" mit stromaler Hyperthekose. Großer atretisierender Tertiärfollikel mit weitgehend aufgelöster Granulosa (ATF1). H.E.; x 26,4.

Abb. 6: Fall Nr. 1. "PCO" mit stromaler Hyperthekose. Großer atretisierender Tertiärfollikel mit vollständig aufgelöster Granulosa (ATF2); beginnender Follikelkollaps. H.E.; x 66.

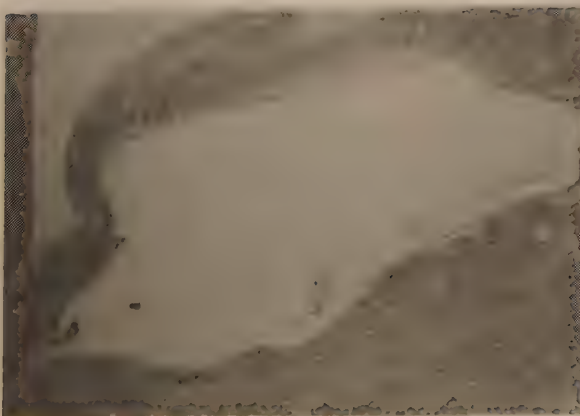
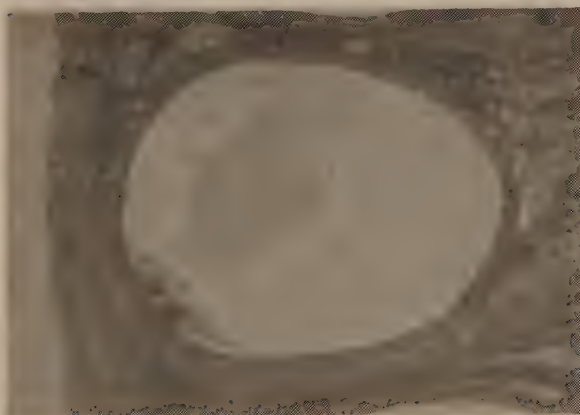


Abb. 7: Fall Nr. 3. "PCO" mit stromaler Hyperthekose. Atretisierender Tertiärfollikel mit vollständiger Auflösung der Granulosa (AFT2), beginnende bindegewebige Obliteration der Follikellichtung, hyalin verbreiterte Glashaut und deutlich luteinisierte Theca interna (follikuläre Hyperthekose). H.E.; x 206.

Abb. 8: Fall Nr. 3. "PCO" mit stromaler Hyperthekose. Kleine follikuläre Residuen (AF) in Form geknäulter oder welliger hyaliner Glashautanteile im hyperplastischen, ovariellen Stroma. H.E.; x 82,5.

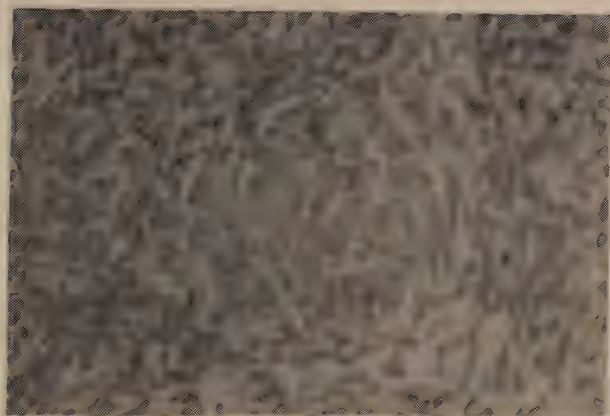
Abb. 9: Fall Nr. 1. "PCO" mit stromaler Hyperthekose. Großer atretischer Follikel (GAF) mit lockerer bindegewebiger Obliteration der Follikellichtung; hyalinisierte Glashaut. H.E.; x 16,5.



Abb. 10: Fall Nr. 3. "PCO" mit stromaler Hyperthekose. Hyperplastisches medulläres Ovarialstroma mit zahlreichen, unterschiedlich großen Follikelresiduen (helle Herde) nach gesteigerter Follikelatresie. Disseminierte kleine Nester lipidhaltiger Luteinzellen (dunkel) im Stroma, häufig ohne erkennbare Bindung an follikuläre Reststrukturen. Sudanrot; x 26,4.

Abb. 11: Fall Nr. 1. "PCO" mit stromaler Hyperthekose. Größeres Nest von Stromaluteinzellen mit fein eosinophil gekörntem Zytoplasma, lockeren Kernen und z.T. deutlichen Nukleolen im medullären Ovarialstroma. H.E.; x 422.

Abb. 12: Fall Nr. 6. "PCO". Fibrosierte Tunica albuginea; darunter Primärfollikel und ein großer atretischer Tertiärfollikel (GAF) mit bindegewebiger Obliteration der Follikellichtung. In der Umgebung der hyalinen, welligen Glashaut Reste der luteinisierten Theca interna. Ladewig; x 80.



10. Tabellen

Fall Nr.	Ovargröße mm	re li	CL	- 95 - dCL	CA	TFØ max. mm	SLZ	HZH	Endometrium
1	K 36 x 24 x 18		-	-	-	4	+++	-	gering
	K 30 x 20 x 12		-	-	-	5	+++	-	proliferie
2	K 35 x 22 x 7		-	-	-	3	-	-	-
	O 80 x 80 x 75 (Fibrom)		-	-	-	4	-	-	-
3	O 40 x 20 x 20		-	+	+	7	+++	-	-
	K 40 x 15 x 15		+	-	-	5	+++	-	-
4	K 40 x 15 x 15		-	-	+	4	(+)SD	-	mittlere P
	K 40 x 15 x 15		-	-	+	5	-	-	ferationsp
5	K 30 x 12 x 10		-	-	-	5	-	-	-
	K 30 x 12 x 10		-	-	-	6	-	-	-
6	O 52 x 35 x 20		+	-	-	6	-	-	mäßig
	K 40 x 18 x 12		-	-	-	6	-	-	proliferie
7	SO 40 x 15 x 15		-	-	+	5	(+)SD	-	mäßig
	K 30 x 10 x 5		-	+	-	4	-	-	proliferie
8	SO 40 x 22 x 20		-	+	+	6	-	-	-
	K 28 x 15 x 13		-	+	+	6	-	-	-
9	30 x 22 x 20		-	+	+	5	(+)	-	hoch proli
	BSO 37 x 28 x 20		+	+	+	6	(+)	-	riert, beg de Sekreti
10	40 x 25 x 20		-	+	+	6	(+)	(+)	hoch
	BSOH 55 x 30 x 25		+	+	+	9	-	-	proliferie
11	38 x 31 x 15		+	-	+	7	-	-	hoch
	BSOH 36 x 25 x 15		-	-	+	8	-	-	proliferie sezernierende

Tab. 1 : Makroskopische und mikroskopische Befunde in Ovarien androgenisierter Frauen und in den Ovarien einer Patientin mit mehrjähriger Einnahme steroidaler Kontrazeptiva.
K: Keilexzisat; BSO: (bilaterale) Salpingo-Oophorektomie; H: Hysterektomie; dCL: (degenerierendes) Corpus Luteum; CA: Corpus albicans; HZH: Hiluszellhyperplasie; TF: Tertiärfollikel, SLZ: Stromaluteinzellen, SD: Semidünnschn

Fall Nr.	T _p ng/ml	FT pg/ml	T _{ov} g/ml	A _p ng/ml	A _{ov} ng/ml	DS _p ng/ml	DS _{ov} ng/ml	E ₁ pg/ml	E ₂ pg/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml	LH/FSH	LHΔ ₂ ng/ml	GUP-T ng/ml	GUP-A ng/ml	GUP-Androgene ng/ml
1*	1,5	32,1	re 2,68 li -	4,8	re 13,0 li -	1860	re 1790 li -	52	44	3,3	1,5	2,2	26,1	1,18	8,2	13,64
2	0,5	11,8	re 1,10 li -	2,1	re 31,1 li -	5900	re 5800 li -	24	57	5,1	1,7	3,0	21,6	0,60	29,0	30,65
3	0,99	16,2	re 2,25 li 0,78	2,0	re 6,7 li 2,4	2200	re 2200 li 2400	70	120	12,3	1,5	8,2	30,0	1,26	4,7	19,11
4	1,26	20,7	re 5,75 li -	-	re 12,4 li -	1970	re 2160 li -	113	88	6,1	2,3	2,6	39,0	4,46	-	5,46
5	0,68	14,0	re 2,38 li -	1,7	re 49,3 li -	2010	re 1700 li -	-	-	-	-	-	-	1,70	47,6	57,51
6*	1,91	8,2	re 3,42 li -	2,4	re 13,6 li -	3800	re 2800 li -	72	63	13,2	2,1	6,3	30,0	1,51	11,2	38,99
7*	0,83	7,2	re 1,79 li -	2,4	re 11,4 li -	5910	re 5320 li -	37	47	6,3	2,4	2,6	-	0,96	9,0	12,15
8*	0,82	13,1	re 4,02 li -	1,3	re 15,6 li -	840	re 790 li -	227	103	3,2	2,5	1,3	15,2	3,20	14,3	40,93
9*	0,46	5,6	re 0,76 li 0,69	13,5	re 7,3 li 6,6	2190	re 2010 li 2020	-	-	-	-	-	-	0,23	- 6,9	0,38
10	0,39	29,1	re 1,74 li 1,52	1,2	re 15,1 li 13,4	240	re 270 li 340	-	-	-	-	-	-	1,35	13,9	24,43

Tab. 2: Normalwerte, obere Grenzwerte; ** Follikelphase.
Endokrinologische Daten der androgenisierten Frauen;
*gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie.
p: peripher
ov: ovarial

Fall Nr.	Alter (Jahre)	Gewicht kg	Grosse cm	Rasse	Menarche	Weniges	Partus	Abortus	Sterilität	Frühere Operationen	Dauer der Sympt.	andere Erkrankungen	Hirsutismus	Seborrhoe	akne	Alopezie	Virilisierung	Gynakolog. Befund
1*	15	45	153	kauk	p.A.	-	-	-	-	-	2	-	+++	++	+++	-	K	-
2	19	56	159	kauk	12	s.A.	-	-	-	-	1	-	-	+	-	-	-	Ovarialfibrom OV II
3	24	50	164	kauk	15	s.A.	-	-	-	-	3P	-	+++	-	-	-	K	OV re
4	25	52	166	kauk	11	s.A.	-	-	p.S.	-	1	-	++	+	-	+	-	OV beids.
5	29	74	170	kauk	14	s.A.	-	-	p.S.	-	10P	-	++	++	+	+	-	OV beids.
6*	31	48	158	kauk	18	0.	-	-	p.S.	-	1	-	++	-	-	++	-	-
7*	33	56	153	kauk	13	s.A.	2	-	-	Sterilisation	2	3H	+	-	-	-	-	-
8*	38	52A	161	kauk	13	35/4	-	-	-	-	>10	Prädiab.	++	+	+	-	-	OV beids.
9*	44	77A	164	kauk	12	s.A.	-	1	-	-	>15	HL	+++	-	-	-	-	-
10	46	68	164	kauk	16	28/5	-	-	-	Adre ne	>15	Diab.	+++	++	-	++	-	-
11	38	54	162	kauk	14	28/5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 3: Klinische Daten der androgenisierten Frauen und der Patientin ohne Androgenisierungserscheinungen (Fall Nr. 11).

kauk: kaukasisch, S: Südeuropäisch, p.A.: primäre Amenorrhoe; s.A.: sekundäre Amenorrhoe, p.S.: primäre Sterilität, O: Oligomenorrhoe, Adre: Adrenalektomie, p: seit der Pubertät, K: Kloris hypertrophie, OV: Ovarvergrößerung, aH: arterieller Hypertonus, HL: Hyperlipidaemie, (Prä)diab.: (Prä)diabetes.
* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie.

Fall Nr.	Alter (Jahre)	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T. alb. μm
1*	15	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
2	20	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
3	24	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
4	25	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
5	29	5,58	1,13	0	2,21	1,25	3,46	55,22	7,24	186
6*	31	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
7*	33	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
8*	38	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
9*	44	17,73	1,68	1,68	1,44	0,96	4,08	80,49	3,83	130
10	46	7,87	0,34	1,66	1,23	1,77	4,66	57,94	2,89	310
11	38	2,19	0	0,29	1,27	0,86	2,41	8,41	2,70	121
r_S		- 0,35	- 0,31	+ 0,36	- 0,65	- 0,24	- 0,20	+ 0,50	- 0,44	+ 0,07

Tab. 4: Standardisierte Zahlen der Follikel verschiedener Reifungs- und Regressionsstadien, Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar).
Fall Nr. 11: Patientin mit chronischer Anovulation bei hormonaler Kontrazeption;
* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	Alter (Jahre)	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T. alb. μm
1*	15	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
3	24	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
10	46	7,87	0,34	1,66	1,23	1,77	4,66	57,94	2,89	310
5	29	5,58	1,13	0	2,21	1,25	3,46	55,22	7,24	186
9*	44	17,73	1,68	1,68	1,44	0,96	4,08	80,49	3,83	130
8*	38	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
4	25	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
6*	31	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
7*	33	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
2	20	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
11	38	2,19	0	0,29	1,27	0,86	2,41	8,41	2,70	121
r_S		- 0,24	- 0,13	+ 0,55	+ 0,25	+ 0,72	+ 0,76	+ 0,59	+ 0,42	+ 0,67

Tab. 5: Schweregrad der klinischen Symptomatik: Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien, Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	Dauer der Symptomatik (Jahre)	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T. alb. μm
n/cm ²										
10	> 15	7,87	0,34	1,66	1,23	1,77	4,66	57,94	2,89	310
9*	> 15	17,73	1,68	1,68	1,44	0,96	4,08	80,49	3,83	130
8*	> 10	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
5	10	5,58	1,13	0	2,21	1,25	3,46	55,22	7,24	186
3	8	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
1*	2	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
7*	2	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
4	1	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
6*	1	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
2	1	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
11	-	2,18	0	0,29	1,27	0,85	2,41	8,41	2,70	121
r_S		- 0,38	- 0,26	+ 0,41	- 0,23	+ 0,16	+ 0,23	+ 0,87	+ 0,10	+ 0,40

Tab. 6: Dauer der klinischen Symptomatik; Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien; Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	FSH _{basal} ng/ml	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe ATF, TF	AF	GAF	T.alb. μ m
					n/cm ²					
8*	2,5	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
7*	2,4	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,99	17,45	6,47	184
4	2,3	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
6*	2,1	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
2	1,7	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
1*	1,5	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
3	1,5	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
r_S		+ 0,08	+ 0,22	- 0,49	- 0,29	- 0,37	- 0,40	+ 0,13	- 0,10	- 0,31

Tab. 7: FSH_{basal}; Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien; Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient.

Fall Nr.	LH _{basal} ng/ml	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe ATF,TF	AF	GAF	T.a.l.b. μm
n/cm^2										
6*	13,2	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
3	12,3	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
7*	6,3	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
4	6,1	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
2	5,†	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
1*	3,3	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
8*	3,2	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
r_S		+ 0,14	- 0,54	+ 0,21	- 0,25	- 0,21	- 0,07	- 0,36	- 0,61	+ 0,14

Tab. 8: LH_{basal}; Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien; Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);

* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fa11 Nr.	LH/FSH	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe ATF, TF	AF	GAF	T.alb. μm
m^2/cm^2										
3	8,2	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
6*	6,3	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
2	3,0	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
7*	2,6	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
4	2,6	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
1*	2,2	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
8*	1,3	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
r_S		+ 0,10	- 0,67	+ 0,08	- 0,29	- 0,24	- 0,15	- 0,40	- 0,58	- 0,10

Tab. 9: LH/FSH Quotienten; Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien; Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	LH Δ 2 ng/ml	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T. alb. μ m
n/cm ²										
4	39,0	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
6*	30,3	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
3	30,3	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
1*	26,1	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
2	21,6	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
8*	15,2	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
r_S		+ 0,50	+ 0,07	+ 0,41	+ 0,30	+ 0,30	+ 0,30	- 0,21	- 0,33	+ 0,50

Tab. 10: LH-Werte im Serum nach LH-RH-Doppelstimulation; Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien, Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);
* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	T _p ng/ml	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T. alb. µm
					n/cm ²					
6*	1,91	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
1*	1,50	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
4	1,26	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
3	0,99	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
7*	0,83	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
8*	0,82	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
5	0,68	5,58	1,13	0	2,21	1,25	3,46	55,22	7,24	186
2	0,50	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
9*	0,46	17,73	1,68	1,68	1,44	0,96	4,08	80,49	3,83	130
10	0,39	7,87	0,34	1,66	1,23	1,77	4,66	57,94	2,89	310
r _S		+ 0,21	+ 0,28	- 0,01	+ 0,31	+ 0,32	+ 0,21	- 0,38	+ 0,24	- 0,05

Tab. 11 : Testosteron-peripher; Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien; Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	A _p ng/ml	PF	SF	TF	ATF1 n/cm ²	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T.a1b. µm
9*	13,5	17,73	1,68	1,68	1,44	0,96	4,08	80,49	3,83	130
1*	4,8	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
6*	2,4	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
7*	2,4	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
2	2,1	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
3	2,0	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
5	1,7	5,58	1,13	0	2,21	1,25	3,46	55,22	7,24	186
8*	1,3	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
10	1,2	7,87	0,34	1,66	1,23	1,77	4,66	57,94	2,89	310
r _S		+ 0,28	+ 0,57	+ 0,34	+ 0,22	- 0,23	+ 0,12	- 0,28	- 0,10	- 0,15

Tab. 12 : Androstendion-Werte im peripheren Blut (A_p); Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Regressionsstadien; Dicke der Tunica albuginea (standardisierte Mittelwerte rechtes und linkes Ovar); * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	E_1 pg/ml	PF	SF	TF	ATF1 n/cm^2	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T. alb. μm
8*	227	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
4	113	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
6*	72	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
3	70	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
1*	52	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
7*	37	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
2	24	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
r_S		- 0,36	+ 0,07	+ 0,32	- 0,25	+ 0,29	+ 0,11	+ 0,46	+ 0,14	- 0,18

Tab. 13 : Östron-Werte im peripheren Blut (E_1); Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Regressionsstadien; Dicke der Tunica albuginea (standardisierte Mittelwerte rechtes und linkes Ovar); * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	E ₂ pg/ml	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T. alb. µm
n/cm ²										
3	120	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
8*	103	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
4	88	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
6*	63	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
2	57	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
7*	47	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
1*	44	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
r _S		- 0,07	- 0,36	- 0,04	- 0,43	+ 0,11	- 0,04	+ 0,39	- 0,04	- 0,39

Tab. 14: 17 β-Östradiol-Werte im peripheren Blut (E₂); Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Regressionsstadien; Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar); * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	fT pg/ml	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	Talb. μm
1*	32,1	31,35	5,45	1,65	6,33	3,74	11,72	19,02	12,37	195
10	29,1	7,87	0,34	1,66	1,23	1,77	4,66	57,94	2,89	310
4	20,7	101,40	5,97	0,92	2,74	1,85	5,51	15,11	5,50	131
3	16,2	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
5	14,0	5,58	1,13	0	2,21	1,25	3,46	55,22	7,24	186
8*	13,1	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	99
2	11,8	39,47	1,29	0	1,56	0	1,56	5,42	4,21	82
6*	8,2	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
7*	7,2	101,83	5,40	0,54	2,18	1,27	3,98	17,45	6,47	184
9*	5,6	17,73	1,68	1,68	1,44	0,96	4,08	80,49	3,83	130
r_S		- 0,03	+ 0,01	+ 0,16	+ 0,41	+ 0,78	+ 0,64	+ 0,04	+ 0,38	+ 0,59

Tab. 15 : Freies Testosteron (fT); Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien; Dicke der Tunica albuginea (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	GOP-T ng/ml	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T. alb. μm
n/cm^2										
4	4,49	103,21	7,87	0,93	2,31	2,78	6,02	15,27	6,02	163
8*	3,20	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	100
5	1,70	1,21	1,61	0	1,21	1,21	2,42	54,01	8,06	195
6*	1,59	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
10	1,35	9,26	1,03	1,54	1,03	0	2,57	50,42	2,57	467
3	1,26	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
1*	1,18	30,68	6,44	1,51	6,44	3,03	10,98	21,59	16,29	174
7*	0,96	128,56	7,46	0,71	2,13	1,42	4,26	14,92	9,23	170
2	0,60	47,67	0,73	0	0,36	0	0,36	4,00	4,73	100
9*	0,23	17,73	1,68	1,68	1,44	0,96	4,08	80,49	3,83	129
r_S		- 0,32	+ 0,04	- 0,26	+ 0,04	+ 0,19	+ 0,04	+ 0,16	+ 0,03	+ 0,07

Tab. 16 : Testosteron-Gradienten Ovarvenenblut - peripheres Blut (GOP-T) Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Regressionsstadien; Dicke der Tunica albuginea (Fall Nr. 9 linkes, die übrigen Fälle rechtes Ovar);
* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	GOP-A ng/ml	PF	SF	TF	ATF1 n/cm ²	ATF2	Summe TF, ATF	AF	GAF	T.alb. µm
5	47,6	1,21	1,61	0	1,21	1,21	2,42	54,01	8,06	195
2	29,0	47,67	0,73	0	0,36	0	0,36	4,00	4,73	100
8*	14,3	8,85	1,31	0,66	1,31	1,31	3,28	107,81	8,19	100
10	13,9	9,26	1,03	1,54	1,03	0	2,57	50,42	2,57	467
6*	11,2	7,08	0,38	1,53	0,57	0,57	2,67	14,55	1,72	110
7*	9,0	128,56	7,46	0,71	2,13	1,42	4,26	14,92	9,23	170
1*	8,2	30,68	6,44	1,51	6,44	3,03	10,98	21,59	16,29	174
3	4,7	76,26	0,48	1,20	1,68	3,12	6,00	59,71	6,95	141
9*	- 6,2	17,73	1,68	1,68	1,44	0,96	4,08	80,49	3,83	129
r _S		- 0,50	- 0,20	- 0,70	- 0,65	- 0,46	- 0,82	- 0,23	- 0,02	- 0,05

Tab. 17 : Androstendion-Gradienten Ovarvenenblut - peripheres Blut (GOP-A); Zahl der Follikel verschiedener Reifungs- und Regressionsstadien; Dicke der Tunica albuginea (Fall Nr. 9 linkes, die übrigen Fälle rechtes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	Alter (Jahre)	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	SLZ n/cm ²	FG/FT
1*	15	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	527,27	0,326
2	20	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0	0,125
3	24	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	140,28	0,147
4	25	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0	0,269
5	29	1,7945	15262	0,2618	3637	0,5184	0,1172	8392	13213	0	0,146
6*	31	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0	0,355
7*	33	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0	0,185
8*	38	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0	0,310
9*	44	1,1523	10168	0,2540	3316	0,2830	0,0847	8824	12564	0	0,299
10	46	3,1777	22716	0,6362	7502	0,5823	0,2109	6611	12178	0	0,200
11	38	1,9688	14195	0,4371	5006	0,8209	0,2836	7117	11379	0	0,222
r _S		- 0,03	- 0,30	+ 0,01	- 0,01	+ 0,24	+ 0,33	- 0,26	+ 0,06		+ 0,14

Tab. 18: Standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zellichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF), Stromaluteinzellen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar). Quotienten von Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen;
 * Gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie.

Fall Nr. 11: Patientin mit chronischer Anovulation bei hormonaler Kontrazeption;

r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	TF		ATF1		ATF2		Summe TF, ATF	
	FG	FT	FG	FT	FG	FT	FG	FT
1*	0,1536	0,1858	0,1072	0,2919	-	0,1907	0,1167	0,2450
2	-	-	0,0719	0,4906	-	-	0,0719	0,4906
3	0,2661	1,2843	0,1472	0,6805	-	0,3775	0,1968	0,6437
4	0,1533	0,2215	0,0813	0,2692	-	0,2243	0,0993	0,2463
5	-	-	0,1172	0,6458	-	0,2820	0,1172	0,5184
6*	0,2608	0,5204	0,0144	0,3390	-	0,4987	0,2154	0,4769
7*	0,1046	0,2324	0,3980	0,4566	-	0,1645	0,1005	0,3705
8*	0,0852	0,1950	0,3384	0,7932	-	0,3361	0,2540	0,4907
9*	0,1090	0,2684	0,0564	0,2836	-	0,3075	0,0847	0,2830
10	0,1831	0,3394	0,2667	0,6632	-	0,9872	0,2109	0,5823
11	0,1531	0,3039	0,3127	0,9663	-	0,7751	0,2836	0,8209

Tab. 19: Mittelwerte in mm² für die Fläche von Granulosa und Theca interna pro Follikel (TF, ATF1 und ATF2; Mittelwerte rechtes und linkes Ovar).

Fall Nr.	Zellzahl		Zelldichte	
	TF	ATF ₁	TF	ATF ₁
1*	1,77	0,56	1,88	1,60
2	-	0,30	-	1,09
3	0,34	0,31	1,63	1,43
4	1,18	0,97	1,64	1,90
5	-	0,22	-	1,42
6*	1,16	0,48	2,31	1,72
7*	1,03	0,35	2,71	1,74
8*	0,79	0,83	1,81	1,94
9*	0,57	0,28	1,40	1,38
10	1,11	1,01	1,85	2,12
11	0,92	0,42	1,76	1,61

Tab. 20: Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Zellzahl und Zelldichte für TF und ATF₁ (Fall Nr. 9 linkes, die übrigen Fälle rechtes Ovar);

*gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie

Fall Nr.	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
1*	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
3	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
10	3,1777	22716	0,6362	7502	0,5823	0,2109	6611	12178	0,200
5	1,7945	15262	0,2618	3637	0,5184	0,1172	8392	13213	0,146
9*	1,1523	10168	0,2640	3316	0,2830	0,0847	8824	12564	0,229
8*	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
4	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
6*	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
7*	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
2	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
11	1,9688	14195	0,4371	5006	0,8209	0,2836	7117	11379	0,222
r _S	+ 0,42	+ 0,62	+ 0,67	+ 0,70	+ 0,19	+ 0,32	+ 0,30	+ 0,03	- 0,03

Tab. 21: Schweregrad der klinischen Symptomatik; standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF), Quotienten der Granulosa und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar). Fall Nr. 11 Patientin mit chronischer Anovulation bei hormonaler Kontrazeption.
*gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	Dauer der Symptomatik (Jahre)	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ	DGZ n/mm ²	FG/Ft
10	>15	3,1777	22716	0,6362	7502	0,5823	0,2109	6611	12178	0,200
9*	>15	1,1523	10168	0,2640	3316	0,2830	0,0847	8824	12564	0,229
8*	>10	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
5	10	1,7945	15262	0,2618	3637	0,5184	0,1172	8392	13213	0,146
3	8	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
1*	2	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
7*	2	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
4	1	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
6*	1	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
2	1	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
11		1,9688	14195	0,4371	5006	0,8209	0,2836	7117	11379	0,222
r _S		+ 0,43	+ 0,30	+ 0,19	+ 0,22	+ 0,42	+ 0,28	- 0,02	- 0,01	- 0,07

Tab. 22: Dauer der klinischen Symptomatik; standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen. Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF), Quotienten der Granulosa und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar). Fall Nr. 11: Patientin mit chronischer Anovulation bei hormonaler Kontrazeption; * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	FSH _{basal} ng/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
8*	2,5	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
7*	2,4	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
4	2,3	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
6*	2,1	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
2	1,7	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
1*	1,5	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,325
3	1,5	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
r _S		- 0,26	- 0,65	- 0,40	- 0,20	+ 0,05	+ 0,21	- 0,05	+ 0,58	+ 0,15

Tab. 23: Basale FSH-Werte; Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF), Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie, r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	LH _{basal} ng/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ	OGZ	FG/FT
6*	13,2	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
3	12,3	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
7*	6,3	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
4	6,1	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
2	5,1	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
1*	3,3	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
8*	3,2	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
r _S		- 0,14	- 0,18	- 0,14	- 0,32	+ 0,14	+ 0,04	- 0,21	- 0,54	0,00

Tab. 24 : Basale LH-Werte; Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und AIF); Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);

* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	LH/FSH	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
3	8,2	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
6*	6,3	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
2	3,0	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
7*	2,6	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
4	2,6	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
1*	2,2	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
8*	1,3	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
r _S		- 0,15	+ 0,15	- 0,15	- 0,37	+ 0,42	- 0,12	- 0,05	- 0,80	- 0,33

Tab. 25: LH/FSH Quotienten; standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF); Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);

* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	LH Δ_2 ng/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
4	39,0	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
6*	30,3	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
3	30,0	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
1*	26,1	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
2	21,6	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
8*	15,2	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
r _S		- 0,03	- 0,37	- 0,14	- 0,31	- 0,37	- 0,20	- 0,30	+ 0,14	+ 0,20

Tab. 26 : LH-Werte nach LHRH-Doppelstimulation; standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa, Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar),
* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie ; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	T _p ng/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ n/cm ²	DGZ	FG/FT
6*	1,91	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
1*	1,50	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
4	1,26	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
3	0,99	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
7*	0,83	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
8*	0,82	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
5	0,68	1,7945	15262	0,2618	3637	0,5184	0,1172	8392	13213	0,146
2	0,50	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
9*	0,46	1,1523	10168	0,2640	3316	0,2830	0,0847	8824	12564	0,229
10	0,39	3,1777	22716	0,6362	7502	0,5823	0,2109	6611	12178	0,200
r _S		+ 0,07	- 0,21	+ 0,35	+ 0,32	- 0,41	+ 0,22	- 0,39	+ 0,24	+ 0,58

Tab. 27: Testosteron-Werte im peripheren Blut (T_p); standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TE und AT). Quotienten der Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen (FG/FT).

Fall Nr.	A_p ng/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
9*	13,5	1,1523	10168	0,2640	3316	0,2830	0,0847	8824	12564	0,229
1*	4,8	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
6*	2,4	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
7*	2,4	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
2	2,1	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
3	2,0	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
5	1,7	1,7945	15262	0,2618	3637	0,5184	0,1172	8392	13213	0,146
8*	1,3	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
10	1,2	3,1777	22716	0,6362	7502	0,5823	0,2109	6611	12178	0,200
r_S		- 0,48	- 0,45	- 0,13	- 0,32	- 0,85	- 0,53	+ 0,33	- 0,02	+ 0,37

Tab. 28: Androstendion-Werte im peripheren Blut (A_p); standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF); Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);

* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	E_1 pg/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	$\overline{FT}$ mm ²	$\overline{FG}$ mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
8*	227	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
4	113	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
6*	72	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
3	70	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
1*	52	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
7*	37	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
2	24	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
r_S		+ 0,21	- 0,54	+ 0,39	- 0,18	+ 0,14	+ 0,64	- 0,71	+ 0,57	+ 0,54

Tab. 29: Östron-Werte im peripheren Blut (E_1); standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF); Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte reches und linkes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman schär Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	E ₂ pg/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
3	120	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
8*	103	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
4	88	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
6*	63	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
2	57	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
7*	47	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
1*	44	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
r _S		+ 0,25	- 0,07	+ 0,18	+ 0,14	+ 0,75	+ 0,43	- 0,46	- 0,11	- 0,18

Tab. 30: 17 β -Östradiol Werte im peripheren Blut (E₂); standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF); Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar); * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	FT pg/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
1*	32,1	2,8379	22034	0,9251	11882	0,2450	0,1167	7787	12913	0,326
10	29,1	3,1777	22716	0,6362	7502	0,5823	0,2109	6611	12178	0,200
4	20,7	1,3513	10863	0,3630	5213	0,2463	0,0993	7956	14236	0,269
3	16,2	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
5	14,0	1,7945	15262	0,2618	3637	0,5184	0,1172	8392	13213	0,146
8*	13,1	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
2	11,8	0,7672	13772	0,0956	1098	0,4906	0,0719	9801	11608	0,125
6*	8,2	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4769	0,2154	5439	12299	0,355
7*	7,2	1,4880	12352	0,2760	3408	0,3705	0,1005	8252	12689	0,185
9*	5,3	1,1523	10168	0,2640	3316	0,2830	0,0847	8824	12564	0,229
r _S		+ 0,70	+ 0,65	+ 0,69	+ 0,75	+ 0,11	+ 0,24	- 0,36	+ 0,14	+ 0,12

Tab. 31: Freies Testosteron im peripheren Blut (FT); standardisierte Gesamtflächen und Gesamtzellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF); Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Mittelwerte rechtes und linkes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	GOP-T ng/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	$\frac{FT}{FG}$ mm ²	$\frac{FG}{mm^2}$	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
4	4,49	1,2424	8583	0,3258	4239	0,2065	0,1006	6908	13011	0,262
8*	3,20	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
5	1,70	1,2930	10327	0,1703	1918	0,5347	0,1409	7987	11260	0,132
6*	1,51	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4777	0,2154	5439	12299	0,355
10	1,35	0,8522	5379	0,4159	5464	0,3313	0,1617	6910	13134	0,488
3	1,26	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
1*	1,18	3,0721	23117	0,9961	11981	0,2797	0,1252	7525	12028	0,324
7*	0,96	0,9457	7678	0,1395	1867	0,2219	0,0491	8118	13381	0,147
2	0,60	0,1770	1924	0,0480	568	0,4863	0,1319	10873	11833	0,271
9*	0,23	1,1523	10168	0,2640	3316	0,2830	0,0847	8824	12564	0,229
r _S		+ 0,37	+ 0,18	+ 0,31	+ 0,36	+ 0,12	+ 0,50	- 0,70	+ 0,20	+ 0,12

Tab. 32: Testosteron-Gradienten Ovarvenenblut - peripheres Blut (GOP-T); standardisierte Gesamtflächen und -zellzahlen Mittelwerte der Flächen u. Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF); Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Fall Nr. 9 linkes, die übrigen Fälle rechtes Ovar);
* gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	GOP-A ng/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	$\overline{FT}$ mm ²	$\overline{FG}$ mm ²	DTZ n/mm ²	DGZ	FG/FT
5	47,6	1,2930	10327	0,1703	1918	0,5347	0,1409	7987	11260	0,132
2	29,0	0,1770	1924	0,0480	568	0,4863	0,1319	10873	11833	0,271
8*	14,3	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534	13578	0,310
10	13,9	0,8522	5379	0,4159	5464	0,3313	0,1617	6910	13134	0,488
6*	11,2	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4777	0,2154	5439	12299	0,355
7*	9,0	0,9457	7678	0,1395	1867	0,2219	0,0491	8118	13381	0,147
1*	8,2	3,0721	23117	0,9961	11981	0,2797	0,1252	7525	12028	0,324
3	4,7	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641	10983	0,147
9*	- 6,2	1,1523	10168	0,2640	3316	0,2830	0,0847	8824	12564	0,229
r_S		- 0,32	- 0,13	- 0,43	- 0,35	+ 0,40	+ 0,33	+ 0,02	- 0,02	0,00

Tab. 33: Androstendion-Gradienten Ovarvenenblut-peripheres Blut (GOP-A); standardisierte Gesamtflächen und -zellzahlen, Mittelwerte der Flächen, Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF); Quotienten der Granulosa- und Theca interna-Gesamtzellflächen (Fall Nr. 9 linkes, die übrigen Fälle rechtes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie; r_S : Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Fall Nr.	GOP-Androgene ng/ml	FT mm ² /cm ²	TZ n/cm ²	FG mm ² /cm ²	GZ n/cm ²	FT mm ²	FG mm ²	DTZ	n/mm ²	DGZ	FG/FT
5	57,51	1,2930	10327	0,1703	1918	0,5347	0,1409	7987		11260	0,132
8*	40,93	1,6081	12116	0,4994	6782	0,4907	0,2540	7534		13578	0,310
6*	38,89	1,2783	6953	0,4537	5581	0,4777	0,2154	5439		12299	0,355
2	30,65	0,1770	1924	0,0480	568	0,4863	0,1319	10873		11833	0,271
10	24,43	0,8522	5379	0,4159	5464	0,3313	0,1617	6910		13134	0,488
3	19,11	3,8588	29485	0,5662	6218	0,6437	0,1968	7641		10983	0,147
1*	13,64	3,0721	23117	0,9961	11981	0,2797	0,1252	7525		12028	0,324
7*	12,15	0,9457	7678	0,1395	1867	0,2219	0,0491	8118		13381	0,147
4	5,46	1,2424	8583	0,3258	4239	0,2065	0,1006	6908		13011	0,262
9*	0,38	1,1523	10168	0,2640	3316	0,2830	0,0847	8824		12564	0,229
r _S		+ 0,19	- 0,04	+ 0,04	+ 0,09	+ 0,73	+ 0,77	- 0,10		- 0,19	+ 0,13

Tab. 34 : Summe der Gradienten Ovarvenenblut - peripheres Blut von T , DHT, A, DHEA; standardisierte Gesamtflächen und -zellzahlen, Mittelwerte der Flächen und Zelldichten von Theca interna und Granulosa (TF und ATF); Quotienten der Granulosa und Theca interna-Gesamtzellflächen (Fall Nr. 9 linkes, die übrigen Fälle rechtes Ovar);
 * gemischte ovarielle und adrenale Hyperandrogenämie ; r_S: Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient.

Zahl der Fälle	PF	SF	TF	ATF1	ATF2	Summe TF, ATF	GAF	T. alb.	Grenzwert von r_s $p \leq 0,05$
Lebensalter	10 - 0,35	- 0,31	+ 0,36	- 0,65	- 0,24	- 0,20	- 0,44	+ 0,07	0,55
Schweregrad der klin. Symptomatik	10 - 0,24	- 0,13	+ 0,55	+ 0,25	+ 0,72	+ 0,76	+ 0,42	+ 0,67	0,55
Dauer der klin. Symptomatik	10 - 0,38	- 0,26	+ 0,41	- 0,23	+ 0,16	+ 0,23	+ 0,10	+ 0,40	0,55
FSH basal	7 + 0,08	+ 0,22	- 0,49	- 0,29	- 0,37	+ 0,40	+ 0,13	- 0,31	0,68
LH basal	7 + 0,14	- 0,54	+ 0,21	- 0,25	- 0,21	- 0,07	- 0,36	+ 0,14	0,68
LH/FSH	7 + 0,10	- 0,67	+ 0,08	- 0,29	- 0,24	- 0,15	- 0,40	- 0,10	0,68
LH Δ 2	6 + 0,50	+ 0,07	+ 0,41	+ 0,30	+ 0,30	+ 0,30	- 0,21	+ 0,50	0,77
T peripher	10 + 0,21	+ 0,28	- 0,01	+ 0,31	+ 0,32	+ 0,21	- 0,38	- 0,05	0,55
A peripher	9 + 0,28	+ 0,57	+ 0,34	+ 0,22	- 0,23	+ 0,12	- 0,10	- 0,15	0,58
E ₁ peripher	7 - 0,36	+ 0,07	+ 0,32	- 0,25	+ 0,29	+ 0,11	+ 0,46	- 0,18	0,68
E ₂ peripher	7 - 0,07	- 0,36	- 0,04	- 0,43	+ 0,11	- 0,04	+ 0,39	- 0,39	0,68
fT	10 - 0,03	+ 0,01	+ 0,16	+ 0,41	+ 0,78	+ 0,64	+ 0,04	+ 0,59	0,55
GOP-T	10 - 0,32	+ 0,04	- 0,25	+ 0,04	+ 0,19	+ 0,04	+ 0,16	+ 0,07	0,55
GOP-A	9 - 0,50	- 0,20	- 0,70	- 0,65	- 0,46	- 0,82	- 0,23	- 0,05	0,58

Tab. 35: Spearman'sche Korrelationskoeffizienten bei Korrelation der Zahl von Follikeln verschiedener Reifungs- und Rückbildungsstadien und der Tunica albuginea mit verschiedenen klinischen und endokrinologischen Daten.

Unterstrichene Werte: $p \leq 0,05$

Zahl der Fälle	FT	TZ	FG	GZ	FT	FG	DTZ	DGZ	FG/FT	Grenzwert von r_s $p \leq 0,05$
Lebensalter	10 - 0,03	- 0,30	+ 0,01	- 0,01	+ 0,24	+ 0,33	- 0,26	+ 0,06	+ 0,14	0,55
Schweregrad der klin. Symptomatik	10 + 0,42	+ 0,62	+ 0,67	+ 0,70	+ 0,19	+ 0,32	+ 0,30	+ 0,03	- 0,03	0,55
Dauer der klin. Symptomatik	10 + 0,43	+ 0,30	+ 0,20	+ 0,22	+ 0,42	+ 0,28	- 0,02	- 0,01	- 0,07	0,55
FSH basal	7 - 0,26	- 0,65	- 0,40	- 0,21	+ 0,05	+ 0,21	- 0,05	+ 0,58	+ 0,15	0,68
LH basal	7 - 0,14	- 0,18	- 0,14	- 0,32	+ 0,14	+ 0,04	- 0,21	- 0,54	0,00	0,68
LH/FSH	7 - 0,15	+ 0,15	- 0,15	- 0,37	+ 0,42	- 0,12	- 0,05	- 0,80	- 0,33	0,68
LH 2	6 - 0,03	- 0,37	- 0,14	- 0,31	- 0,37	- 0,20	- 0,03	+ 0,14	+ 0,20	0,77
T peripher	10 + 0,07	+ 0,21	+ 0,35	+ 0,32	- 0,41	+ 0,22	- 0,39	+ 0,24	+ 0,58	0,55
A peripher	9 - 0,48	- 0,45	- 0,13	- 0,32	- 0,85	- 0,53	+ 0,33	+ 0,02	+ 0,37	0,58
E ₁ peripher	7 + 0,21	- 0,54	+ 0,39	- 0,18	+ 0,14	+ 0,64	- 0,71	+ 0,57	+ 0,54	0,68
E ₂ peripher	7 + 0,25	- 0,07	+ 0,18	+ 0,14	+ 0,75	+ 0,43	- 0,46	- 0,11	- 0,18	0,68
ft	10 + 0,70	+ 0,65	+ 0,69	+ 0,75	+ 0,11	+ 0,24	- 0,36	+ 0,14	+ 0,12	0,55
GOP-T	10 + 0,37	+ 0,18	+ 0,31	+ 0,36	+ 0,12	+ 0,50	- 0,70	+ 0,20	+ 0,12	0,55
GOP-A	9 - 0,32	- 0,13	- 0,43	- 0,35	+ 0,40	+ 0,33	+ 0,02	- 0,02	0,00	0,58
GOP-Androgene	10 + 0,19	- 0,04	+ 0,04	+ 0,09	+ 0,73	+ 0,77	- 0,10	+ 0,19	+ 0,13	0,55

Tab. 36: Spearman'sche Korrelationskoeffizienten bei Korrelation verschiedener quantitativer Daten (Flächen, Zellzahlen, Zelldichten, Flächenquotienten) mit klinischen und endokrinologischen Daten.
Unterstrichene Werte: $p \leq 0,05$.

11. Literaturverzeichnis

1. Abraham, G.E., Buster, J.E., Lucas, L.A., Corrales, P.C., Teller, R.C.:
Chromatographic separation of steroid hormones for use in radio-immunoassay.
Analyt. Letters 5: 509 - 605 (1972).
2. Abraham, G.E., Buster, J.E.:
Peripheral and ovarian steroids in ovarian hyperthecosis.
Obstet. Gynecol. 47: 581 - 586 (1976).
3. Aiman, J., Edman, C.D., Worley, R.J., Vellios, F. Mac Donald, P.C.:
Androgen and estrogen formation in women with ovarian hyperthecosis.
Obstet. Gynecol. 51: 1 - 9 (1978).
4. Anderson, D.C., Yen, S.S.C.:
Effects of estrogens and adrenal 3-hydroxysteroid dehydrogenase in ovariectomized women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 561 - 570 (1976).
5. Axelrod, L.R., Goldzieher, J.W.:
The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 22: 431 - 440 (1962).
6. Axelrod, L.R., Goldzieher, J.W.:
The polycystic ovary. V. Alternate pathways of steroid aromatization in normal pregnancy and polycystic ovaries.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 1275 - 1278 (1965).
7. Baird, D.T., Corker, Ch.S., Davidson, D.W., Hunter, W.M., Michie, E.A., van Look, P.E.:
Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45: 798 - 809 (1977).
8. Baird, D.T.:
Polycystic ovary syndrome.
Advances in Gynaecological Endocrinology, Proc. of the 6th Study Group, Royal Coll. of Obstetricians and Gynaecologists.
289 - 307 (1978).
9. Bardin, C.W., Lipsett, M.B., Edgcomb, J.H., Marshall, J.R.:
Studies of testosterone metabolism in a patient with masculinization due to stromal hyperthecosis.
N. Engl. J. Med. 277: 399 - 402 (1967).

10. Bartel, H.:
Mschr. Geburtsh. 33 (1911).
Zit. n. Krause, E.J. (1933).
11. Benedict, P.H., Cohen, R.B., Cope, O., Scully, R.E.:
Ovarian and adrenal morphology in cases of hirsutism or virilism
and Stein-Leventhal syndrome.
Fertil. Steril. 13: 380 - 395 (1962).
12. Berger, M.J., Taymor, M.L., Patton, W.C.:
Gonadotropin levels and secretory patterns in patient with
typical and atypical polycystic ovarian disease.
Fertil. Steril. 26: 619 - 626 (1975).
13. Block, E.:
Quantitative morphological investigations of the follicular system
in women.
Acta anat. (Basel) 14: 108 - 123 (1952).
14. Boss, J.H., Scully, R.E., Wegner, K.H., Cohen, R.B.:
Structural variations in the adult ovary - clinical significance.
Obstet. Gynecol. 25: 747 - 764 (1965).
15. Botella-Llusia, J.:
The Stein Leventhal and the polycystic ovary syndromes.
Medical Bullentin of the US Army, Europe 36: 3 - 9 (1979).
16. Bouin, P.:
Les deux glandes a s  cr  tion interne de l'ovaire: La glande
interstitielle et le corps jaune.
Rev. Med. Est. 34: 465 - 472 (1902).
17. Braithwaite, S.S., Erkman-Balis, B., Avila, T.D.:
Postmenopausal virilization due to ovarian stromal hyperthecosis.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46: 295 - 300 (1978).
18. Brambell, F.W.R.:
Ovarian changes.
In: Marshall's physiology of reproduction, 3rd ed., Vol. 1, ed.
A. S. Parkes, Longmans Green, London and New York, 397 - 542
(1956).
19. Brandau, H., Mestwerdt, W.:
Vergleichende enzymologische, endokrinologische und
elektronenoptische Untersuchungen über die Funktion des Ovars in
der Postmenopause.
Endokrinologie 62: 150 - 174 (1973).

20. Brandau, H., Brandau, L., Mestwerdt, W.:
Endocrine activity in postmenopausal ovaries.
Europ. J. Obstet. Gynaec. Reprod. Biol. 4: 187 - 196 (1974).
21. Bulius, G.:
Die kleinzystische Degeneration der Eierstöcke.
Beitr. z. Geburtshilfe u. Gynäk. (Festschr. f. Hegar) S. 182 - 220
(1889).
22. Buster, J.E., Abraham, G.E.:
Radioimmunoassay of plasma dehydroepiandrosterone sulfate.
Analyt. Letters 5: 543 - 549 (1972b).
23. Buster, J.E., Abraham, G.E.:
Radioimmunoassay of plasma dehydroepiandrosterone.
Analyt. Letters 5: 203 - 209 (1972a).
24. Castleman, B. (Hrsg.)
Case records of the Massachusetts General Hospital (case 49.1972).
N. Engl. J. Med. 287: 1192 - 1195 (1972).
25. Chereau (1844)
Zit. n. Greenblatt, R.B., Mahesh, V.B.:
The androgenic polycystic ovary.
Am. J. Obstet. Gynecol. 125: 712 - 726 (1976)
26. Claesson, L., Hillarp, V.A.:
The formation mechanism of oestrogenic hormones. I. The presence of
an oestrogen-precursor in the rabbit ovary.
Acta Physiol. Scand. 13: 115 - 129 (1947).
27. Coyotuba, J., Parlow, A.F., Abraham, G.E.:
Simultaneous radioimmunoassay of plasma testosterone and
dihydrotestosterone.
Analyt. Letters 5: 329 - 336 (1972).
28. Csaba, I.:
Über einige morphologische Eigenschaften der polyzystischen
Ovarien.
Z. Geburtsh. Gynäk. 169: 131 - 145 (1963).
29. Czernobilsky, B.:
Tumor-like conditions.
In: Ovarialtumoren, ed. G. Dallenbach-Hellweg, Springer Verlag,
Berlin Heidelberg New York, 209 - 217 (1982).

30. Dawson, A.B., McCabe, M.:
The interstitial tissue of the ovary in infantile and juvenile rats.
J. Morphol. 88: 543 - 571 (1951).
31. De Vane, G.W., Czekala, N.M., Judd, H.L., Yen, S.S.C.:
Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in polycystic ovarian disease.
Am. J. Obstet. Gynecol. 43: 975 - 983 (1975)
32. Deane, H.W., Fawcett, D.W.:
Pigmented interstitial cells showing brown degeneration in the ovaries of old mice.
Anat. Rec. 113: 239 - 245 (1952).
33. Deanesly, R.:
Oogenesis and the development of the ovarian interstitial tissue in the ferret.
J. Anat. 107: 165 - 178 (1970).
34. Duignan, N.M., Shaw, R.W., Rudd, B.T., Holder, G., Williams, J.W., Butt, W.R., Logan-Edwards, R., London, D.R.:
Sex hormone levels and gonadotrophin release in the polycystic ovary syndrome.
Clin. Endocr. 4: 287 - 295 (1975).
35. Duignan, N.M.:
Polycystic ovarian disease.
Br.J. Obstet. Gynec. 83: 593 - 602 (1976).
36. Eckstein, P.:
Endocrine activities of the ovary.
In: The Ovary, Vol II, Chapter 7, eds: S.Zuckerman, B.J. Weir, Academic Press, New York, 275 - 313 (1977)
37. Erickson, G.F., Hsueh, A.J.W., Quigley, M.E., Rebar, R.W., Yen, S.S.C.:
Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49: 514 - 519 (1979).
38. Evans, T.N., Riley, G.M.:
Polycystic ovarian disease.
Am. J. Obstet. Gynecol. 80: 873 - 888 (1960).

39. Farber, M., Daoust, P.R., Rogers, J.:
Hyperthecosis syndrome.
Obstet. Gynecol. 44: 35 - 41 (1974).
40. Fienberg, R., Cohen, R.B.:
Oxidative enzymes in luteinization. A histochemical study with
special reference to persistent follicular cysts and the stromal
theca cell.
Obstet. Gynecol. 28: 406 - 415 (1966).
41. Findley, P.:
Cystic degeneration of the ovary.
Am. J. Obstet. Gynecol. 49: 762 - 769 (1904).
42. Forque, E., Massabuau, G.:
Les lésions et la pathogénie de la dégénérescence microcystique
des ovaires.
Presse Med. 18: 421 - 429 (1910).
43. Geist, S.H., Gaines, J.A.:
Diffuse luteinization of the ovaries associated with the
masculinization syndrome.
Am. J. Obstet. Gynecol. 43: 975 - 983 (1942).
44. Gemzell, C.A., Tillinger, K.-G., Westman, A.:
Hirsutism.
Acta Endocrinol. 30: 387 - 404 (1959).
45. Givens, J.R., Wiser, W.L., Coleman, S.A., Wilroy, R.S.,
Andersen, R.N., Fish, S.A.:
Familial ovarian hyperthecosis: A study of two families.
Am. J. Obstet. Gynecol. 110: 959 - 972 (1971).
46. Givens, J.R., Andersen, R.N., Umstot, E.S., Wiser, W.L.:
Clinical findings and hormonal responses in patients with
polycystic ovarian disease with normal versus elevated LH levels.
Obstet. Gynecol. 47: 388 - 394 (1976).
47. Goldenberg, R.L., Vaitukaitis, J.L., Ross, G.T.:
Estrogen and follicle stimulating hormone interactions on follicle
growth in rats.
Endocrinology 90: 1492 - 1498 (1972).

48. Goldzieher, J.W., Green, J.A.:
The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 22: 325 - 338 (1962).
49. Goldzieher, J.W., Axelrod, L.R.:
Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease.
Fertil. Steril. 14: 631 - 653 (1963).
50. Govan, A.D.T., Black, W.P.:
Some observations on the histology of polycystic ovarian disease.
In: J.R.T. Coutts (Hrsg.), Functional morphology of the human
ovary, S IV., MTP Press Limited, Lancaster, 157 - 166 (1981).
51. Green, J.A., Goldzieher, J.W.:
The polycystic ovary.
Am. J. Obstet. Gynecol. 91: 173 - 181 (1965).
52. Greenblatt, R.B., Mahesh, V.B.:
The androgenic polycystic ovary.
Am. J. Obstet. Gynecol. 125: 712 - 726 (1976).
53. Guraya, S.S.:
Interstitial gland tissue of mammalian ovary.
Acta Endocrinol. (Copenhagen), Suppl. 171: 5 - 27 (1973).
54. Hammerstein, J., Rice, B.F., Savard, K.:
Steroid hormone formation in the human ovary. I. Identification of
steroids formed in vitro from acetate -1-¹⁴C in the corpus luteum.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 24: 597 - 605 (1964).
55. Harrison, R.J., Weir, B.J.:
Structure of the mammalian ovary.
In: The Ovary, Vol I, Chapter 4, eds. S. Zuckermann und B. J. Weir,
Academic Press, New York, 113 - 217 (1977).
56. Hilliard, J., Archibald, D., Sawyer, C.H.:
Gonadotropic activation of preovulatory synthesis and release of
progesterone in the rabbit.
Endocrinology 72: 59 - 66 (1963).
57. Hofmann, P.:
Histologische Untersuchungen und Pathogenese polyzystischer Ovarien.
Zbl. Gynäk. 97: 220 - 224 (1975).

58. Hughesdon, P.E.:
Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and the so-called "Hyperthecosis".
Obstet. Gynecol. Survey 37: 59 - 77 (1982).
59. Iannaccone, A., Gabrilove, J.L., Sohval, A.R., Soffer, L.J.:
The ovaries in Cushing's syndrome.
N. Engl. J. Med. 261: 775 - 780 (1959).
60. Jackson, R.L., Dockerty, M.B.:
The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma.
Am. J. Obstet. u. Gynecol. 73: 161 - 173 (1957).
61. Johansson, C.-J.:
Sterile couples.
Acta Obstet. et Gynec. Scand. 36 (Suppl. 5): 1 - 168 (1957).
62. Jones, R.V.:
Ovarian histology in the Stein-Leventhal syndrome.
J. Obstet. Gynaec. Br. Emp. 69: 260 - 265 (1962).
63. Judd, H.L., Scully, R.E., Herbst, A.L., Yen, S.S.C.,
Ingersol, F.M., Kliman, B.:
Familial hyperthecosis: Comparison of endocrinology and histologic findings with polycystic ovarian disease.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117: 976 - 982 (1973).
64. Judd, H.L., Rigg, L.A., Yen, S.S.C.:
The effects of ovariectomy and estrogen treatment on the dopamine inhibition of gonadotropin and prolactin release.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49: 182 - 184 (1979).
65. Kahlden, C. von.:
Über die kleinzystische Degeneration der Ovarien und ihre Beziehung zu dem sogenannten Hydrops folliculi.
Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 31: 1 - 102 (1902).
66. Karam, K., Hajj, S.:
Hyperthecosis syndrome.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58: 73 - 79 (1979).

67. Kempson, R.L., Hendrickson, M.R.:
The female reproductive system.
In: Surgical Pathology, Vol.1, Chapter 16, ed. W.F. Coulson, J.B.
Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 589 - 764 (1978).
68. Kim, M., Rosenfield, R.L., Hosseinian, A.H., Schneir, H.G.:
Ovarian hyperandrogenism with normal and abnormal histologic
findings of the ovaries.
Am. J. Obstet. Gynecol. 134: 445 - 452 (1979).
69. Kirschner, A., Jacobs, J.:
Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine
the site(s) of androgen overproduction in hirsute women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33: 199 - 209 (1971).
70. Kirschner, M.A., Zucker, I.R., Jespersen, D.:
Idiopathic hirsutism - an ovarian abnormality.
N. Engl. J. Med. 294: 637 - 640 (1976).
71. Klob, J.M.:
Morphologische Anatomie der weiblichen Sexualorgane.
Wien (1864).
Zit. n. Stange, H.-H. (1957).
72. Kraus, E.J.:
Zur Genese der kleincystischen Degeneration der Ovarien.
Arch. Gynaek. 152: 383 - 414 (1933).
73. Lachelin, G.C.L.: Barnett, M., Hopper, B.R., Brink, G., Yen,
S.S.C.:
Adrenal function in normal women and women with the polycystic
ovary syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49: 892 - 898 (1979).
74. Laffargue, P., Adechy-Benkoel, L., Valette, C.:
Ultrastructure du stroma ovarien (signification fonctionnelle).
Ann. Anat. Pathol. 13: 381 - 402 (1968).
75. Leventhal, M.L.:
The Stein-Leventhal syndrome.
Am. J. Obstet. u. Gynecol. 76: 825 - 838 (1958).
76. Leventhal, M.L., Scommegna, A.:
Multiglandular aspect of the Stein-Leventhal-syndrome.
Am. J. Obstet. Gynecol. 87: 445 - 454 (1963).

77. Lipschütz, A.:
Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen.
Anat. Anz. 56: 564 - 567 (1923).

78. Lloyd, G.W., Lobotsky, J., Baird, D.T., Mc Cracken, J.A.,
Weisz, J.:
Concentration of unconjugated estrogens, androgens and gestagens in
ovarian and peripheral venous plasma of women: The normal
menstrual cycle.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32: 155 - 166 (1971).

79. Look, P.F.A., van:
Hypothalamic-pituitary-ovarian relationships in the polycystic
ovary syndrome.
In: J.R.T. Coutts (Hrsg.), Functional morphology of the human
ovary, S IV, MTP Press Limited, Lancaster, 167 - 177 (1981)

80. Mahesh, V.B., Greenblatt, R.B.:
Steroid secretions in the normal and polycystic ovary.
Recent Progress in Hormone Research 20: 341 - 394 (1964).

81. Maqueo, M., Rice-Wray, E., Calderon, J.J., Goldzieher, J.W.:
Ovarian morphology after prolonged use steroid contraceptive
agents.
Contraception 5: 177 - 185 (1972).

82. McNatty, K.P., Smith, D.M., Makris, A., DeGrazia, C., Tulchinsky,
D., Osathanondh, R., Schiff, I., Ryan, K.J.:
The intraovarian sites of androgen and estrogen formation in women
with normal and hyperandrogenic ovaries as judged by in vitro
experiments.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50: 755 - 763 (1980).

83. Merker, H.J., Diaz-Encinas, J.:
Das elektronenmikroskopische Bild des Ovars juveniler Ratten und
Kanichen nach Stimulierung mit PMS und HCG.
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 94: 605 - 623 (1969).

84. Mestwerdt, W., Brandau, H., Mueller, O.:
Struktur und Funktion steroidaktiver Zellen im Postmenopauseovar.
Arch.Gynaek. 212: 268 - 284 (1972).

85. Mestwerdt, W., Brandau, H., Kley, H.K., Mueller, O.:
Untersuchungen über den strukturellen und funktionellen Status
der Postmenopause-Ovarien.
Münch. med. Wschr. 115 No. 41: 1796 - 1805 (1973).

86. Meyer, R.:
Beiträge zur pathologischen Anatomie des Ovariums.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 16: 396 - 403 (1913).
87. Mikhail, G.:
Sex steroids in blood.
Clin. Obstet. Gynecol. 10: 29 - 39 (1967).
88. Moltz, L.:
Differentialdiagnose von Androgenisierungserscheinungen durch
Bestimmung der Hormonkonzentration im Organvenenblut von Ovarien
und Nebennieren (selektive Katheterisierung).
Habilitationsschrift, Berlin 1981.
89. Moltz, L.:
Rationeller Einsatz endokrinologischer und radiologischer Verfahren
bei der Differentialdiagnose von Androgenisierungs-
erscheinungen der Frau.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 42: 321 - 326 (1982).
90. Mori, H., Matsumoto, K.:
On the histogenesis of the ovarian interstitial gland in rabbits.
Am. J. Anat. 129: 289 - 306 (1970).
91. Mori, H., Matsumoto, K.:
Development of the secondary interstitial gland in the rabbit
ovary.
J. Anat. 116: 417 - 429 (1973).
92. Morris, J.M., Scully, R.E.:
Endocrine pathology of the ovary.
C.V. Mosby Company, St. Louis (1958).
93. Mossman, H.W., Koering, M.J., Ferry, D.:
Cyclic changes of interstitial gland tissue of the human ovary.
Am. J. Anat. 115: 235 - 255 (1964).
94. Mossman, H.W., Duke K.L.:
Some comparative aspects of the mammalian ovary.
In: R.O. Greep, E.B. Astwood (Hrsg.) Handbook of Physiology,
S VII, Endocrinology II, Am. Physiol. Soc., Washington D.C.,
389 - 402 (1973)

95. Motta, P., Takeva, Z.:
Elektronmicroscopy and histochemical study of 5-3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the interstitial cells of the human ovary in different stages of fetal and adult life.
Arch. Ostet. Ginecol. 74: 415 - 424 (1969).
96. Motta, P., Takeva, Z., Bourneva, V.:
A histochemical study of 5-3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in the interstitial cells of the mammalian ovary.
Experientia 26: 1128 - 1129 (1970).
97. Nagamani, M., Lingold, J.C., Gomez, L.G., Garza, J.R.:
Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries.
Fertil. Steril. 36: 326 - 332 (1981).
98. Nagel, W.:
Beitrag zur Anatomie gesunder und kranker Ovarien.
Archiv f. Gynäk. 31: 327 - 362 (1887)
99. Netter, A., Lambert, A., Haskes, M.:
Syndrome de Stein-Leventhal. Apropos de 4 cas.
Compt. Rend. Soc. Franc. Gyn. 28: 127 - 135 (1958).
100. Osborn, R.H., Yannone, M.E.:
Plasma androgens in the normal and androgenic female.
Obstet. Gynecol. Surv. 26: 195 - 228 (1971).
101. Pfannenstiel:
Handbuch für Gynäkologie, Bd. 3, (1898)
Zit. n. Kraus, E.J. (1933)
102. Plate, W.P.:
The pathologic anatomy of the Stein-Leventhal syndrome.
Fertil. Steril. 9: 545 - 554 (1958).
103. Poliak, A., Jones, G.E.S., Goldberg, B., Solomon, D., Woodruff, J.D.:
Effect of human chorionic gonadotropin on postmenopausal women.
Am. J. Obstet. Gynecol. 101: 731 - 739 (1968).
104. Raj, S.G., Thompson, I.E., Berger, M.J., Taymor, M.L.:
Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome.
Obstet. Gynecol. 49: 552 - 556 (1977).

105. Rebar, R., Judd, H.J., Yen, S.S.C., Rakoff, J., Vanderberg, G., Naftolin, F.:
Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome.
J. Clin. Invest. 57: 1320 - 1329 (1976).
106. Remouchamps, L., Ghysbrecht, P.F.:
Ann. Endocrinol. 15: 229 (1954).
Zit. n. Plate, W.P. (1958).
107. Rice, B.F., Savard, K.:
Steroid hormone formation in the human ovary. IV. Ovarian stromal compartment; formation of radioactive steroids from acetate 1-14C and action of gonadotropins.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 26: 593 - 609 (1966).
108. Roberts, D.W.T., Haines, M.:
Is there a Stein Leventhal-syndrome?
Brit. Med. J. 1: 1709 - 1711 (1960).
109. Römmler, A., Saxena, B.B.:
Separation of antibody-bound and free human follicle-stimulating and luteinizing hormones by ethanolammonium acetate.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 72: 643 - 649 (1973).
110. Römmler, A.:
Regulation der menschlichen Gonadotropin-Sekretion durch Gonadotropin-Releasinghormon und Geschlechtshormone.
Habilitationsschrift, Berlin (1981).
111. Ryan, K.J., Smith, O.W.:
Biogenesis of steroid hormones in the human ovary.
Recent Prog. Horm. Res. 21: 367 - 402 (1965).
112. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag, Berlin, 387 - 398 (1968).
113. Savard, K., Le Maire, W., Kumari, L.:
Progesterone synthesis from labelled precursors in the corpus luteum.
In: The Gonads, ed. K. W. McKerns, North-Holland Publ., Amsterdam, 119 - 136 (1969).

114. Schroeder, R.:
Die weiblichen Genitalorgane.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, 7.Bd.,
1.Teil, ed. W. v. Moellendorff, Verlag von Julius Springer, Berlin,
329 - 537 (1930).
115. Schulze-Hagen, M.:
Vergleich der Ergebnisse des Dexamethason/HCG-Tests mit den
laparoskopischen Ovarialbefunden bei Frauen mit Hirsutismus und
Regelanomalien.
Dissertation, Berlin (1983).
116. Schwartz, U., Moltz, L., Hammerstein, J.:
Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz.
Gynäkologe 14: 119 - 130 (1981).
117. Scully, R.E., Cohen, R.B.:
Oxidative-enzyme activity in normal and pathologic human ovaries.
Obstet.Gynecol. 24: 667 - 681 (1964).
118. Scully, R.E., Galdabini, J.J., McNeely, B.U.:
Case records of the massachusetts general hospital
N. Eng. J. Med. 294: 326 - 331 (1976).
119. Scully, R.E.:
Tumors of the ovary and the maldeveloped gonads.
American Forces Institute of Pathology, Washington D. C. (1979).
120. Scully, R.E.:
Familial hyperthecosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 19: 864 - 865 (1974).
121. Shippel, S.:
The ovarian theca cell.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 62: 321 - 353 (1955).
122. Short, R.V.:
Further observations on the defective synthesis of ovarian steroids
in the Stein-Leventhal syndrome.
J. Endocrinol. 24: 359 - 365 (1962).
123. Siiteri, P.K., Mac Donald, P.C.:
Role of extraglandular estrogen in human endocrinology.
In: Handbook of Physiology, Section 7, Endocrinology Vol II. eds.
S.R. Geiger, E.B. Astwood, R.O. Greep, The American Physiological
Society, New York, 615 - 629 (1973).

124. Simmer, H.H., Hilliard, J., Archibald, D.:
Isolation and identification of progesterone and 20 alpha-hydroxypreg-
-4-en-3-one in ovarian venous blood of rabbits.
Endocrinology 72: 67 - 70 (1963).
125. Smith, P.E., Engle, E.T.:
Experimental evidence regarding the role of the anterior pituitary
in the development and regulation of the genital system.
Am. J. Anat. 40: 159 - 217 (1927).
126. Sommers, S.C., Wadman, P.J.:
Pathogenesis of polycystic ovaries.
Am. J. Obstet. Gynecol. 72: 160 - 169 (1956).
127. Spinas, G.A., Heitz, Ph.U., Oberholzer, M., Torhorst, J., Stahl,
M., Girard, J.:
Massive ovarian oedema with production of testosterone.
Virchows Arch. Pathol. Anat. 390: 365 - 371 (1981).
128. Stange, H.H.:
Zur Morphologie, Klinik und Genese der grossen grauen Ovarien
(Stein-Leventhal-Syndrom).
Z. Geburtshilfe Gynäk. 148: 16 - 82 (1957).
129. Stein, I.F., Leventhal, M.L.:
Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.
Am. J. Obstet. Gynecol. 29: 181 - 191 (1935).
130. Steinberger, E., Smith, K.D., Tcholakian, R.K., Rodrigues-Rigau,
L.J.:
Testosterone levels in female partner of infertile couples.
Am. J. Obstet. Gynecol. 133: 133 - 138 (1979).
131. Stieve, H.:
Beobachtungen an menschlichen Eierstöcken.
Zeitschrift f. mikr.-anat.Forschung 22: 591 - 659 (1930).
132. Tourneaux, F.:
Des cellules interstitielles du testicle.
J. Anat. (Paris) 15: 305 - 328 (1879).
133. Vara, P., Niemineva, K.:
Small-cystic degeneration of ovaries as an incidental finding in
gynecological laparotomies.
Act. Obstet. Gyn. Scand. 31: 94 - 107 (1951).

134. Wallart, J.:
Untersuchungen über die interstitielle Eierstocksdrüse beim Menschen.
Arch. Gynäk. 81: 271 - 339 (1907).
135. Watzka, M.:
Weibliche Genitalorgane. Das Ovarium.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, 7. Band, 3. Teil, ed. W. Bargmann, Springer Verlag, Berlin Goettingen Heidelberg (1957).
136. Wentz, A.C., Gutai, J.P., Jones, G.S., Migeon, C.J.:
Ovarian hyperthecosis in the adolescent patient.
J. Pediatrics. 88: 488 - 493 (1976).
137. Westman, A.:
The histological structure of the ovary in cases of virilism.
Acta Obstet Gynec. Scand. 34: 92 - 104 (1955).
138. Wilson, E.A., Erickson, G.F., Zarutski, P., Finn, A.E.,
Tulchinsky, D., Ryan, K.J.:
Endocrine studies of normal and polycystic ovarian tissues in vitro.
Am. J. Obstet. Gynecol. 134: 56 - 63 (1979).
139. Woll, E., Hertig, A.T., Smith, G.V.S., Johnson, L.C.:
The ovary in endometrial carcinoma.
Am. J. Obstet. Gynecol. 56: 617 - 633 (1948).
140. Yen, S.S.C., Vela, P., Rankin, J.:
Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease.
J. Clin. Endocrinol 30: 435 - 442 (1970).
141. Yen, S.S.C., Chaney, C., Judd, H.L.:
Functional aberrations of the hypothalamic-pituitary system in polycystic ovary syndrome.
In: V.H.T. James, M. Serio, G. Giusti (Hrsg):
The endocrine function of the human ovary.
Academic Press, New York, 373 - 385 (1976).
142. Yen, S.S.C.:
The polycystic ovary syndrome.
Clinical Endocrinology 12: 177 - 208 (1980).

143. Zander, J., Holzmann, K.:
Störungen des menstruellen Zyklus und ihre Behandlungen.
In: O. Kaeser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander
(Hrsg.) Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. I, Thieme-Verlag,
Stuttgart (1969)
144. Zondek, B., Aschheim, S.:
Das Hormon des Hypophysenvorderlappens.
Klinische Wochenschrift 6: 248 - 252 (1927).

Danksagung

Diese Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Dr. med. H. Pickartz, dem für die jederzeit gewährte Unterstützung mein besonderer Dank gilt.

Herrn Prof. Dr. U.M. Gross danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Priv.Do. Dr. med. L. Moltz danke ich für die Überlassung der klinischen und endokrinologischen Daten, Herrn Jaeschke für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, Herrn Dr. med. V. Loy und Herrn M. Möhr für die Unterstützung bei der Benutzung des Textverarbeitungssystems.

Frau H. Schmidt danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der Niederschrift der Arbeit.

Lebenslauf

1. Persönliche Daten

Name: Hutzler
Vorname: Susanne
Geburtsdatum: 27.7.1951
Geburtsort: München
Eltern: Franz Hutzler (kaufmännischer Angestellter)
Ingeborg Hutzler, geb. Nickl
Familienstand: geschieden

2. Schulausbildung

1957 - 1961 Volksschule in München
1961 - 1970 mathematisch-naturwissenschaftliches
Gymnasium in München
1970 Abitur

3. Hochschulausbildung

1970 - 1977 Soziologiestudium an der Freien Universität
in Berlin
1978 Diplomprüfung
1978 - 1983 Medizinstudium an der Freien Universität
in Berlin
1983 Approbation

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen